Ätiologie und Pathogenese der Anämie bei Tuberkulose — deren Verlauf und Behandlung sowie die in der Literatur darüber niedergelegten Anschauungen aus den Jahren 1971 — 1975

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung des Doktorgrades

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität

zu Bonn

vorgelegt von

Michael Henneke

aus Essen

Bonn 1980

Ätiologie und Pathogenese der Anämie bei Tuberkulose - deren Verlauf und Behandlung sowie die in der Literatur darüber niedergelegten Anschauungen aus den Jahren 1971 - 1975

Inaugural - Dissertation

zur

Erlangung der Doktorwürde

der

Hohen Medizinischen Fakultät

der

Rheinischen Friedrich-Wilhelms-Universität zu Bonn

vorgelegt von

Michael H e n n e k e

aus Essen

Bonn 1980

Angefertigt mit Genehmigung der
Medizinischen Fakultät der Universität Bonn

1. Gutachter : Prof. Dr. H.K. Schwabe

2. Gutachter : Prof. Dr. G. Veltmann

Aus der Medizinischen Universitätsklinik Bonn
Direktor : Prof. Dr. H.J. Dengler

Dissertationsdruck : Hartjes & Kotlowski
4300 Essen 11
Klopstockstr. 2
Tel. (0201) 66 40 67

UNIV.
LEIDEN
BIBL.

Meiner Mutter in Dankbarkeit gewidmet

Inhaltsverzeichnis

I. Einführung

1) Aufgabenstellung der Arbeit

2) Definition der Anämie

3) Bestimmungs- und Untersuchungsmethode zur Analysierung des roten Blutbildes

4) Eisenstoffwechsel und Erythropoese

II. Literatur zur Ätiologie und Pathogenese der Anämie bei Tuberkulose aus den Jahren 1971-75

1) Anämien aplastischen Ursprungs bei Tuberkulose

a) Rolle und Bedeutung des R.H.S.

b) Bakteriostatische Funktion des Transferrins

c) Entgiftungsfunktion des Speichereisens

d) Eisen-Kupfer-Antagonismus

e) Hämoglobin-Synthese-Störungen

f) Megaloblastische Anämien infolge Folsäuremangels

g) Schwere aplastische Anämien und Störungen aller drei blutbildenden Systeme

2) Hämolytische Komponente der Anämie bei Tbc

a) Immunpatologische Zusammenhänge

b) Hämolytische Krisen durch Chemotherapeutika

III. Therapie

1) Eisensubstitutionstherapie

2) Behandlung mit Ferrisacharatkomplexen

3) Ferri-Folsan-Therapie

4) Kobalt-Therapie

5) Kobalt-Ferrlecit-Therapie

6) Kupfer-Eisen-Kobalt-Kombinationspräparate

IV. Verlaufsdarstellungen zur Behandlung der Anämie bei Tuberkulose

1) Behandlungserfolge mit Ferro-Folsan bei 43 Patienten mit Tumor- und Infektanämien

2) Anämieverlauf bei 58 Patienten mit einer aktiven Tuberkulose unter Ferro-Sulphat-Therapie

3) Vergleichende Behandlungserfolge zwischen reinen Fe-Präparaten und einer Kobalt-Eisen-Kombinationstherapie bei 37 Patienten mit chronischen Infekten

4) Wirkung von Kobalt-Eisen-Präparaten auf Infekt- und eisenrefratäre Anämien bei Tuberkulosekranken

5) Anämiebehandlung bei 30 Tuberkulosekranken mit dem Kombinationspräparat Kobalt-Ferrlecit

V. Kasuistik

1) Darstellung und Auswertung der in den Jahren 1971-75 aufgetretenen Tuberkulosefälle mit einer Anämie an der Universitätsklinik Bonn

2) Fallanalysen anhand des erarbeiteten Krankengutes

VI. Diskussion

VII. Zusammenfassung

VIII. Literaturverzeichnis

Lebenslauf

I. Einführung

Im Spiegel der Literatur der Jahre 1971-1975 wird im Zusammenhang mit dem Auftreten der Tuberkulose auch auf Veränderungen des roten Blutbildes hingewiesen.

Aufgabe dieser Arbeit soll es nun sein, neben einer Untersuchung über Häufigkeit der Anämie bei Tbc in der Bonner Klinik in den Jahren 1971-75 und deren Analysierung einen Überblick über die Atiopathogenese der Anämie bei Tuberkulosekranken und die dabei angewandten Therapieversuche anhand der in der Literatur dazu vertretenen Auffassungen zu geben.

Eine allgemeine und treffende Definition über das Vorliegen einer Anämie gibt wohl BORCHERS, wenn er sagt: Eine Anämie entsteht, sobald die Erythrozytenproduktion im Knochenmark vermindert oder deren Lebensdauer im Blut soweit verkürzt wird, daß der Erythrozytenverlust durch die Erythropoese nicht mehr kompensiert werden kann. Als meßbares Ergebnis sind nach BEGEMANN: Hämoglobin und Hämatokrit unter der physiologischen Norm. Als unter der Norm liegend versteht FRICK einen Hämoglobingehalt von unter 13,5 g % beim Mann und unter 12,5 g % bei der Frau.

Zur Beurteilung des roten Blutbildes werden folgende Kriterien zur Untersuchung herangezogen: Die Bestimmung des Hämatokrits, das den Anteil der Blutzellen am Blutvolumen wiedergibt. Ermittlungen der Hämoglobinkonzentration werden heute vorwiegend durch spektralphotometrische Verfahren erfaßt und geben Aufschluß darüber, ob eine Anämie vorliegt. Zur Beurteilung der Blutbildung und Differenzierung der Anämieformen wird der Färbekoeffizient errechnet, der die Hb-Beladung des einzelnen Erythrozyten widerspiegelt. Man ermittelt ihn, indem man den Hämoglobingehalt in 100 ml Blut durch die Erythrozytenzahl im gleichen Blutvolumen dividiert.

Mit Hilfe einer Injektion von radioaktiven Fe^{59}-Isotopen ist man in der Lage, den Weg des Eisens im Organismus zu verfolgen. Es lassen sich damit Ergebnisse über den Plasmaeisenum-

satz [turn over] sowie des Eiseneinbaus in die Erythrozyten und Messungen der Aktivität von Organen des R.H.S. erzielen. Eine Kombination dieser Untersuchungen mit der Bestimmung der Erythrozytenlebenszeit durch $Cr.^{51}$ ergibt ein Gesamtbild über die Eisen- und Erythrozytenkinetik und somit Aufschluß über hämatogene Erkrankungen.

Als in der Norm liegende Meßgrößen der roten Blutreihe ergeben sich:

	Mann	Frau
Hämoglobin g %	16 ± 2,5	14 ± 2
Erythrozyten 10^6/ L	5 ± 0,5	4,5 ± 0,5
Hämotokrit %	48 ± 4	42 ± 4
Färbeindex	0,9 - 1,1	0,9 - 1,1
(DV_E) durchschnittl. Ery. Volumen	89 ± 5	89 ± 5
(Hb_E) mittlerer Hb-Gehalt des Erys in pg	29 ± 2	29 ± 2
(HbK_E) mittlere Hb-Konzentration in den Erys.	33 ± 2	33 ± 2
Reticulozyten %	1,17 ± 0,77	1,17 ± 0,77
pro mm^3	$56 . 10^3$ ±37	$56 . 10^3$ ± 37
Serumeisen %	80 - 150	70 - 130

Die Schlüsselstellung, die dem Eisenstoffwechsel im Zusammenhang mit dem Zustandekommen einer Anämie zufällt, wird aus den aufgezeigten Untersuchungsmethoden deutlich. Bevor nun auf die Ätiologie und Pathogenese der Anämie bei Tbc sowie deren Therapie eingegangen wird, ist es für den Gesamtzusammenhang sinnvoll, den heutigen Stand der Physiologie des Eisenhaushaltes und der Erythropoese in ihren wichtigsten Punkten kurz zu rekapitulieren.

Alle Autoren bestätigen, daß der Resorptionsmechanismus des Eisens noch nicht vollständig geklärt ist. Das Fe wird in zweiwertiger wie auch in dreiwertiger Form mit Hilfe eines bisher nicht näher bekannten Fermentsystems in die Mukosazelle aufgenommen. Obwohl die ganze Dünndarmschleimhaut fähig ist, Eisen aufzunehmen, erfolgt die Hauptresorption im Duodenum und im obersten Dünndarmabschnitt. Das dort befindliche Apoferritin nimmt es auf und zerfällt anschließend zu Ferritin. Im Blut wird das Eisenion an Transferrin gebunden. Dieses Globolin bindet zwei Eisenatome. Nur etwa ein Drittel des gesamten Transferrins ist mit Eisen gesättigt, ca. 130 g % 100 ml. Die restlichen zwei Drittel werden als freie Eisenbindungskapazität bezeichnet. Das so gebundene Eisen wird zum größten Teil direkt ins Knochenmark transportiert und an die Erythroblasten und Reticulozyten abgegeben. Zum geringeren Teil wird es von den Zellen des reticuloendothelialen Systems aufgenommen, wo es in Form von Ferritin oder Hämosiderin gelagert wird. Untersuchungen haben gezeigt, daß bei einer Transferrinsättigung zwischen 30 - 60 % die Aufnahme in die Erythroblasten optimal ist. Höhere Werte führen hauptsächlich zur Ablagerung im R.H.S. Die Reticulocytenoberfläche kann ungefähr 50.000 Transferrinmoleküle binden. Das entzogene Eisen wandert durch die Membran in die Mitochondrien und wird zur Synthese des Hämoglobins verwertet. Dieser Vorgang des Eisenentzuges bis zur Synthese des Hb dauert nur 6 - 8 Minuten. Die normale Halbwertzeit der Fe^{59}-Abwanderungsgeschwindigkeit aus dem Plasma beträgt 60 - 120 Minuten. Der aus diesem Wert und dem Serumeisen errechnete plasmatische Eisen-turn over beträgt 25 - 35 mg pro Tag. Da die totale Eisenmenge, die normal an Transferrin gebunden ist, sich lediglich auf 3 - 4 mg beläuft, muß sie am Tage bis zu 12mal umgesetzt werden. 20 - 90 % des Eisen-turn over werden dabei für die Erythropoese verwendet. Das im Hämoglobin der zirkulierenden Erythrozyten vorhandene Fe erfährt bis zum Abbau keine Umwandlung mehr. Erst bei seiner Freisetzung anläßlich der physiologischen Hämolyse im R.H.S. gelangt es wieder in den Eisenpool.

Aus dem bisher Gesagten geht zweierlei eindeutig hervor: daß der Eisenumsatz im Blutserum einen Gradmesser für die Erythropoese darstellt und daß eine direkte Korrelation zwischen dem Serumferritin und den Körpereisenspeichern besteht. Die Erkenntnis des letzteren macht man sich neuerdings zunutze, um mit Hilfe des radioimmunometrisch bestimmten Ferritins im Serum den Füllungszustand der Fe-Speicher zu erfassen. Nach KALTWASSER und BECKER ersetzt dieses Verfahren die ungleich aufwendigeren der intestinalen Eisenabsorption oder die der Knochenmarkseisenbestimmung.

Mit Messungen von radioaktivem $Cr.^{51}$ lassen sich auch Rückschlüsse über die Erythrozytopoese sowie Lebensdauer und Abbau der roten Blutkörperchen ziehen. Normalerweise wandert das Eisen aus dem Plasma ins Knochenmark ab und wird dort zur Hämoglobinbildung benutzt. Dabei ist im allgemeinen die Abwanderung um so schneller, je größer die Proliferationsintensität im Knochenmark ist. Da aber Knochenmarksveränderungen sich nicht immer im peripheren Blut widerspiegeln, unterscheidet PRIBILLA zwischen einer totalen und effektiven Erythrozytopoese. Die effektive Form ist dabei das Maß für die Neubildung lebensfähiger Erythrozyten, während die Totale darüber hinaus die Bildung der nicht in den Kreislauf gelangten Blutkörperchen einschließt. Ihre Lebensdauer beträgt normalerweise 120 - 140 Tage. Eine stark verkürzte Lebenszeit kann grundsätzlich zwei Ursachen haben: entweder sind die Blutzellen minderwertig, was selten ist, oder es liegen toxische und immunologische Faktoren vor, die an einen frühzeitigen Abbau der Erythrozyten in ausgeprägtem Maße beteiligt sind. MARTI unterscheidet dabei zwischen einer direkten Schädigung durch Infektionserreger und einer indirekten Schädigung der zirkulierenden Erythrozyten durch sekundär gebildete aggressive Substanzen. Immunologische Zusammenhänge über die Zerstörung der Erythrozyten lassen sich z.B. mit Hilfe des Coombs- oder des Globulinkonsumptionstests ermitteln.

Über das Zustandekommen einer Anämie läßt sich aus dem bisher Gesagten folgendes schließen: entweder ist die Erythrozytenproduktion im Knochenmark vermindert oder ihre Lebensdauer im Blut ist soweit verkürzt, daß der Verlust durch die Erythropoese nicht kompensiert werden kann. Es liegt also eine Bilanzstörung zugrunde, die - abgesehen von Blutverlusten - eine aplastische Komponente (Minderung der Knochenmarksleistung) und eine hämolytische Komponente (gesteigerte Abbauvorgänge) vorweist.

Anhand dieser beiden übergeordneten Gesichtspunkte sollen nun die Ätiologie und Pathogenese der Anämie bei Tuberkulose durch die in der Literatur dazu vertretenen Auffassungen behandelt werden.

II. Ätiologie und Pathogenese

Anhand der Literatur der Jahre 1971-1975 wird von allen Autoren übereinstimmend betont, daß das Blutbild bei chronischen tuberkulösen Prozessen den Blutveränderungen bei chronischen Infekten entspricht. [BEGEMANN, HEILMEYER, MARTI, MERKUS] Allerdings ist der Einfluß der Tuberkulose auf das rote Blutbild seltener Gegenstand wissenschaftlicher Veröffentlichungen in den letzten Jahren. Im Vordergrund stehen dabei Arbeiten, die sich mit dem weißen Blutbild befassen. DOBROWOLSKI spricht in diesem Zusammenhang von einer Überbewertung des weißen gegenüber dem roten Blutbild bei Tuberkulösen, zumal die moderne Tbc-Therapie die Häufigkeit von Begleitanämien keineswegs reduziert, sondern erheblich vermehrt habe. Er führt diesen Umstand darauf zurück, daß im Gegensatz zu den sechziger Jahren, wo mit rund 35 % von Anämien unter den Phtisikern gerechnet werden mußte, heute durch die verstärkte Zunahme von chronischen Fällen in über 60 % eine Anamie anzutreffen sei. Die meisten Autoren sprechen dabei von Begleitanämien, also solchen Formen, die eindeutig als Ursache der Grundkrankheit entstanden sind. BEIKERT, GRAFENRIED, NINGEROVÁ stellen aber auch anhand von Krankheitsfällen fest, wie in einem späteren Kapitel gezeigt wird, daß in der gegenseitigen Beziehung der Blutkrankheit und Tuberkulose nicht immer ganz eindeutig ist, ob ihr Zusammenhang nur zufällig, die eine Erkrankung die andere beeinflußt oder sogar eine die andere verursacht. Einigkeit besteht jedoch bei allen Autoren darüber, daß, wenn es sich nicht um lang dauernde Prozesse oder sehr schwere Formen der Tuberkulose handelt, eine erhebliche Beeintrachtigung des roten Blutbildes in der Regel nicht festzustellen sei. Nach RESKE können natürlich auch andere die Tuberkulose zusatzlich belastende und erschwerende Erkrankungen zu einer Anamisierung des Patienten führen.

Also nur bei schweren Erscheinungsformen der Tuberkulose kommt es zu Störungen, die - abgesehen von seltenen Blutungsanamien - letztlich entweder in einer aplastischen oder hämolytischen Komponente zu suchen sind.

Anämien aplastischen Ursprungs bei tuberkulösen Erkrankungen

Bei der aplastischen Komponente der Anämie bei Tuberkulose, die ja der einer Infektanämie entspricht, fällt der Rolle des Eisenstoffwechsels eine entscheidende Bedeutung zu. Bedingt durch die toxische Schädigung kommt es zu einem Entzug des Eisens aus dem Blutstrom und zu einer erhöhten Ablagerung in den Zellen des R.H.S. Bezeichnenderweise ist die Plasmaeisenclearence sowie der turnover erhöht und der Serumeisenspiegel gilt allgemein als herabgesetzt. Den Umstand des erniedrigten Serumeisenspiegels, der normalerweise beim Mann zwischen 80 und 150 γ und bei der Fraz zwischen 70 - 130 γ beträgt, veranlaßte MÜLLER auf Grund von Untersuchungen bei Tbc-Patienten zu der Annahme, daß der niedrige Serumeisengehalt durch ungenügende Eisenresorption bedingt sei. Er stützte seine Aussage dabei auf Beobachtungen, daß nach oraler Eisenapplikation nur ein sehr geringer Fe-Serumanstieg zu verzeichnen war. In späteren Untersuchungen konnte dann von OVERKAMP und anderen gezeigt werden, die - um resorptionsstörende Faktoren auszuschließen - intravenös Fe verabreichten, daß das Eisen beim Infekt eine wesentlich höhere Abwanderungsgeschwindigkeit aufwies als bei vergleichsweise gesunden Patienten. Klarheit über diesen Problemkreis konnte HEILMEYER mit Hilfe von radioaktiven Fe^{54} Tracer-Dosen, zur Messung der Gesamteisenresorption, mit Ganzkörperzählgeräten erlangen. Sie ließen erkennen, daß bei Infektanämien eine erhöhte Resorption von Fe^{59} vorlag, aber dennoch keine dauerhafte Serumeisensteigerung zu erzielen war. DAHL schreibt dazu 1968 im Zusammenhang bei Untersuchungen mit chronisch Tuberkulosekranken: "Es war ein starkes Absinken des Serumeisens festzustellen, und dieser Umstand war um so auffälliger, da die Eisenresorption erhöht und die Eisendepots gefüllt waren."

Bedeutung des R.H.S. bei der aplastischen Komponente der Anämie bei Tbc

Verantwortlich für das rasche Absinken der Serumeisenkonzentration ist dabei nach heutiger Anschauung neben einem erhöhten Abstrom die behinderte Freisetzung von Eisen in Form von Ferretin aus den Speichern des R.H.S. Frühere Auffassungen, wie die von GOLDECK, daß die Ursache der Infektanämie neben einer erhöhten Abwanderung ins R.H.S. hauptsächlich in einer Erniedrigung der Serumeisenbindungsfähigkeit durch Transferrin zu suchen wäre, wird heute nicht mehr geteilt. So konnte FORSBERG z.B. durch zusätzliche intravenöse Gaben von Plasmatransferrin zeigen, daß es dabei zu keiner Erhöhung der Eisenkonzentration im Plasma kommt. Seiner Meinung nach laufen beide Vorgänge, sowohl die der Serumeisenerniedrigung als auch die Eisenbindungskapazität, unabhängig voneinander ab. Von allen Autoren wird übereinstimmend der Standpunkt vertreten, daß es bei der chronischen Infektanämie zu einer Hyposideranämie kommt, die um so ausgeprägter ist, je stärker die Krankheitserscheinungen sind. Entsprechend dem Ausmaß des Konzentrationsabfalls des Serumeisens, verringert sich die Fe-Sättigung des Transferrins, die normal ca. 35 % beträgt und bei längerer Dauer des Infekts bis auf 15 % abnimmt. Hinzu kommt ein Rückgang des Plasmatransferrititers. Mit dem Abklingen der Noxe kehren diese Werte wieder zu ihrem Normbereich zurück. Als Ursache für die Eisenblockade werden von verschiedenen Autoren bestimmte gebildete bakterielle Endotoxine und endogene Granulozytenproteine verantwortlich gemacht. Es besteht ihrer Meinung nach wenig Zweifel an der Präsenz humoraler Faktoren, welche die Freisetzung von Speichereisen an das Transportkompartiment erschweren.

Bakteriostatische Funktion des Transferrins

1968 stellte DAHL bei Untersuchungen mit tuberkulosen Tieren fest, daß zwar eine lebhafte Erythropoese, aber eine gehemmte Hämoglobinsynthese vorlag. Dieser Umstand veranlaßte ihn zu

der Feststellung, daß die Tiere das vermehrt resorbierte Eisen zu etwas anderem benötigen als zur Hb-Synthese. FORRER, GANZONI und HEILMEYER versuchten nun in jüngster Zeit, die Gleichgewichtsstörung zwischen der Übertragung des Eisens aus dem R.H.S. auf das Transferrin und der Abwanderung in das erythropoetische Gewebe als wirkungsvollen Mechanismus der natürlichen Resistenz zu verstehen. Eine entscheidende Rolle bei dieser Hypothese spielt die bakteriostatische Funktion des Transferrins, die in Grundzügen als längst erwiesen gilt. Die Eigenschaft, daß bakterielles Wachstum in Abwesenheit von Eisen unmöglich ist, macht sich der Wirtsorganismus zum Beispiel mittels Transferrin zunutze. Da die Affinität zwischen Eisen und dem Protein Transferrin sehr hoch ist und diese mit der Anzahl der freien Fe-Bindungsstellen noch zunimmt, wird dadurch die Präsenz von "freiem" Eisen im Serum verhindert.

In diesem Zusammenhang geben die Forschungsarbeiten von BUCOVIC, KOCHAN und GOLD vielleicht neue Aufschlüsse. Sie versuchten Erkenntnisse über das Wachstum von bovinen Tuberkelbakterien im Serum in Abhängigkeit von der Eisen-Transferrinkonstellation zu erlangen. Dazu untersuchten sie im menschlichen Serum das Wachstum der Tuberkelgenerationen bei unterschiedlichen Eisentransferrinsättigungen und stellten dabei fest, daß, je niedriger die Eisensättigung, desto gehemmter der Zuwachs an Mycobacterium tuberculosis Kulturen war. Bei einer Eisenkonzentration von 9 % kam das Wachstum der Kulturen praktisch völlig zum Erliegen. Mit steigender Sättigung des Transferrins sind ihrer Meinung nach dabei kleine Mengen ionisierten Eisens im Serum vorhanden, die das bakterielle Wachstum förderten.

GANZONI und HAHN stellten in diesem Zusammenhang fest, daß von den ionisierten niedermolekularen Eisenverbindungen des Serums vor allem das Ferri-Zitrat in Frage kommt, da es den Eisenaustausch zwischen den Transferrinbindungsstellen ermöglicht. Aber auch Mikroorganismen verfügen, wie im Falle der Tuberkelbakterien, über ein spezielles Fangsystem. Dieses spezifische

Siderocerom ist membrangebunden und scheidet dabei Salicylsäure aus. Diese wiederum ist in der Lage, das Eisen zu binden und gibt es an Mykobaktin weiter, welches dann anschließend den transmembranen Transport vollzieht. Da aber beim Vorliegen eines schweren tuberkulösen Infekts, durch Ablagerung des Eisens im R.H.S., der Transferrititer und die Transferrinsättigung als herabgesetzt gelten, ist es für das Mykobaktin also schwieriger, Eisen zum bakteriellen Wachstum zu mobilisieren. Hinzu kommt noch der Umstand, daß bei einem niedrigeren pH-Wert als 7,4, also im typisch sauren Bereich des Entzündungsherdes, Eisen auf das Lactoferrin abwandert und somit für das bakterielle Wachstum noch schwerer erreichbar wird.

Entgiftungsfunktion des Speichereisens

Eine andere Hypothese, die einen wirkungsvollen Mechanismus zwischen Eisenverlagerung und natürlicher Resistenz beim Infekt gegenüber Bakterien möglich macht, ist - nach HEILMEYER - die der Entgiftungsfunktion des Speichereisens. Bei Infekten kommt es seiner Ansicht nach dabei, auf Grund von Beobachtungen mit Fe^{59} Tracer Dosen, zur Ablagerung in Zellen des R.H.S. und am Rande der Entzündungsherde. Dort komme dem Eisen eine unspezifische Entgiftungsfunktion gegenüber bakteriellen Toxinen zu. Anhand von gezielten Versuchen konnten HEILMEYER und WOHLERS nämlich zeigen, daß bei einer in-vitro Inkubation mit Hämosiderin bestimmte Bakterien völlig inaktiviert wurden. Schließlich wurde von JANOFF postuliert, daß Eisen im Entzündungsgebiet nicht nur bakterielle Gifte unschädlich mache, sondern auch lysosomale Makrophagenenzyme aktiviere. Von allen Autoren, die sich mit dieser speziellen Problemstellung befaßten, wird immer wieder darauf hingewiesen, daß viele Schlußfolgerungen noch rein spekulativ waren und darum nur weitere gezielte Untersuchungen zu diesem Thema Aufschluß geben könnten.

Erythrozytenumsatz

Schon in den sechziger Jahren hatten Untersuchungen bei Tuberkulosekranken von HEINRICH, MUTH und KEIDERLING gezeigt, daß die Abwanderung des Eisens aus dem Plasma ins R.H.S. beschleunigt war. Für diesen Umstand machten sie jedoch primär einen erhöhten Blutabbau beim Infekt verantwortlich. So konnten auch BÖTTNER und SCHLEGEL zeigen, daß die Lebensspanne der mit Isotopen markierten Erythrozyten beim Tuberkulosekranken von vornmal 140 Tagen bis zu 35 % verkürzt waren. WINTROBE und andere kommen auf Grund ihrer Untersuchungen jedoch zu dem Ergebnis, daß die Aufnahme und Abgabe von Fe^{59} aus den Erythrozyten ins R.H.S. im Vergleich zu Gesunden nicht über der Norm liegt, was gegen einen beschleunigten Abbau spricht. Andererseits wird jedoch von GANZONI bestätigt, daß Hb-Eisen, verabreicht in Form von geschädigten Erythrozyten, vermindert utilisiert wird und damit nicht in vollem Maße für die Erythropoese zur Verfügung steht. Übereinstimmung herrscht jedoch bei HEILMEYER, GANZONI, BORCHERS in der Ansicht, daß der Abbau des Hämoglobins in den Zellen des retikuloendothelialen Systems ungestört verlaufe und somit die Einlagerungen von Hämeisen in Ferritin und Hämosiderin ohne Komplikationen stattfinden. Verlangsamt sei der Transfer aus der Speicherform an das Transferrin. Als Ursache für die Gleichgewichtsstörung zwischen Abgabe des Eisens aus den Zellen des R.H.S. und Abwanderung in das erythropoetische Gewebe vermutet man niedermolekulare Eisenchelatoren und das Zöruloplasmin. Die Autoren verweisen jedoch auf die enorme Komplexität dieser Vorgänge, die noch genauerer Untersuchungen bedürften.

Eisen-Kupfer-Antagonismus

Der Serumwert des Kupfers, der für den Mann mit 176 $\pm$ 15 γ und für die Frau mit 166 $\pm$ 13 γ angegeben wird, bleibt unter physiologischen Bedingungen relativ konstant. Bei tuberkulösen Erkrankungen wurden dabei Steigerungen durch erhöhte Freisetzung aus der Leber um 20-30 % festgestellt, und zwar jeweils

abhängig von der Stärke der tuberkulosen Infekte. Der Antagonismus zum Serumeisen wird deutlich, da dieses ja - wie schon gezeigt - mit Zunahme des Infektes verstärkt in die Zellen des retikuloendothelialen Systems abwandert. HEILMEYER und Mitarbeiter stellten mit absoluter Gesetzmäßigkeit bei Infekten als reaktiven Abwehrvorgang eine Kupfervermehrung und Eisenverminderung fest, die beim Abklingen des Infektes wieder zur Norm zurückkehrten, was schließlich auf eine regulative Steuerung schließen läßt [zitiert nach Müller] . Auch andere Autoren gelangten in der Beziehung des Kupfer-Eisen-Antagonismus bei Tuberkulosekranken zu der Überzeugung, daß die Relation beider Metalle zueinander ein genauer Gradmesser für den Reaktionszustand des R.H.S. und somit auch für die Aktivität der Tbc sei.

Hb-Synthesestörungen

Die Ursache des pathophysiologischen Mechanismus beim Zustandekommen der aplastischen Komponente der Anämie bei Tuberkulose sehen nach MERKUS und INTROZZI auch einige Autoren in einer blockierten Hämoglobinsynthese trotz des ausreichenden Eisenangebots. So konnte z.B. bei entsprechenden Untersuchungen nachgewiesen werden, daß die Erythrozyten einen erhöhten Gehalt an Protoporphyrin aufwiesen. Dieser liegt normalerweise bei 15-60 γ g und 1-2 γ g beim Koproporphyrin. Die nachgewiesene Erhöhung kommt auf Grund einer Störung des Fe-Einbaus in das Protoporphyrin zustande. Da die Hauptorgane zur Biosynthese im Knochenmark insbesondere im erythropoetischen System zu finden sind, besteht die Möglichkeit, daß Infekte durch ihre toxische Schädigung auf das Knochenmark, die Ferrochelatose, also die Synthese zwischen Protoporphyrin III und Fe^{2+} zu Hämstörungen führen können. Unter diesem Aspekt verschiebt sich die Entstehung der Anämie auf Veränderungen im Eiweißstoffwechsel.

Hämoglobinsynthesestörungen können aber auch infolge eines relativen oder absoluten Folsäuremangels auftreten. Dieser führt zu einer Malabsorption von Fe und einer DNA-synthesestörung,

aus der eine megaloblastische Anämie resultiert. Dabei werden in den Bildungsstatten des roten Blutes auf Grund der DNA-Synthesestörung statt Normoblasten Megaloblasten mit abartigen Kernen gebildet, die pro Zelle bedeutend mehr Hb als die Normoblasten enthalten. Da diese hyperchromen Zellen eine verkürzte Lebensdauer besitzen und ein erheblicher Teil der megaloblastischen Blutbildung ineffektiv ist, entsteht eine Anämie. Eine solche herabgesetzte Folsäureaktivität und damit verbundene megaloblastische Erythropoese konnten 1971 CAMERON und HORNE bei den von ihnen untersuchten Tuberkulosekranken nachweisen. Ursächlich machen sie in Übereinstimmung mit CANARIN den aktiven Verlauf der Tuberkulose für die negative Folsäurebilanz verantwortlich.

Im Zusammenhang mit der aplastischen Komponente der Anämie scheint es an dieser Stelle angezeigt, auch auf solche Fälle in der Literatur hinzuweisen, bei denen es auf Grund des tuberkulösen Einflusses zu dermaßen ausgeprägten Noxen auf das Knochenmark kam, daß es neben aplastischen Anämien schließlich zu einem vollständigen Versagen aller drei blutbildenden Systeme kam. So berichten z.B. BEICHERT, SCHULZE und GRAFENRIED darüber, daß besonders bei der disseminierten, miliaren und der "cryptischen" Form der Tuberkulose häufiger als bei anderen Verlaufsformen Knochenmarksveränderungen zu diagnostizieren seien, die denen von Panmyelopathien und Panzytopenien entsprächen. Den Begriff cryptische Tbc prägten PROUDFOOT und Mitarbeiter, der ihrer Auffassung nach weitgehend den Bezeichnungen Sepsis-tuberculosa acutissima, areaktiver generalisierte Tbc oder Sepsis tuberculosa gravissima entspricht. Die dabei aufgetretenen Panmyelopathien können sehr vielgestaltig sein und in Abhangigkeit vom Grad der Knochenmarksschädigung in hyperplastischen, dysplastischen und aplastischen Vorgängen bestehen. Am häufigsten werden in diesem Zusammenhang Panzytopenien und myeloische Leukämoide beobachtet, daneben aber auch Bilder von Polyzytämien, akuten Leukosen, Agranulozytosen und Myelosklerosen. Bei diesen Formen der Tbc stehen die hamatologischen Befunde häufig derart im Vor-

dergrund, daß von einzelnen Autoren gelegentlich diese Blutkrankheiten für das gesamte klinische Bild verantwortlich gemacht werden. So gelangt NINGEROVÁ zu der Überzeugung, daß das gleichzeitige Vorkommen ausgeprägter Blutkrankheiten und Tuberkulose zwar selten bestehe, jedoch eine vorher diagnostizierte Blutkrankheit, die zu einem gänzlichen Verfall des Kranken führen könne, die Ursache für die Reaktivierung eines alten tuberkulösen Herdes oder durch Zusammenbruch der gesamten mesenchymalen Abwehr ein ideales Gebiet für frische Tuberkelbakterien darstellen könne. Auch nach GRAFENRIED und REINER geht es beim pathologischen Zusammenhang zwischen den hämatologischen Befunden und Formen bei Miliartuberkulose gelegentlich um die Frage, ob eine vorbestehende Blutkrankheit durch die Schwächung der immunologischen Abwehr die Entwicklung einer areaktiven Tuberkulose auslöst oder ob sie die direkte Ursache der Panzytopenie darstellt.

Der pathogenetische Mechanismus bei der Entstehung einer Panzytopenie ist nach Ansicht von KAPPELER und BUCHER noch unklar. Die Dysfunktion der Hämopoese kann ihrer Meinung nach aber in vielen Fällen nicht als reine Verdrängung interpretiert werden, sondern stellt in Übereinstimmung mit BEICKERT, SCHULZE und WEGMÜLLER häufig eine hyperergische Reaktion des Knochenmarks auf die Tuberkelbakterien bzw. deren Toxine dar. Auch eine direkte Schädigung des Knochenmarks durch Tbc-Bakterien, die durch den häufig geführten Nachweis tuberkulöser Knötchen im Knochenmarksschnitt dargestellt werden konnte, reicht nach ihrer Überzeugung als Erklärung für die schweren Störungen keinesfalls aus. In Übereinstimmung mit anderen Autoren liegt dabei wohl häufiger eine Überempfindlichkeit auf Tuberkelbakterien oder deren Produkte vor, so daß immunpathologische Vorgänge für das Geschehen verantwortlich gemacht werden. Aus diesem Umstand wird deutlich, daß auch hämolytische Komponenten bei der Entstehung von Anämien auf dem Boden tuberkulöser Prozesse beteiligt sein können, auf die im folgenden Abschnitt genauer eingegangen werden soll.

Hämolytische Komponente

Von einigen Autoren wird im Zusammenhang mit dem Zustandekommen einer Anämie bei Tuberkulosekranken auch auf eine hämolytische Genese des Krankheitsbildes hingewiesen. Sie sehen zum Teil sogar die primäre Ursache der Anämie in einem durch toxische Einflüsse gesteigerten, Erythrozyten zerstörenden Prozeß, der nach DAHL häufig selbst durch eine kräftige erythropoetische Tätigkeit nicht kompensiert werden kann. Dabei kann es nach Ansicht von MARTI und HEILMEYER, bedingt durch extrakorpuskuläre hämolytische Vorgänge zu einer direkten und indirekten Schädigung der Erythrozyten kommen; direkte Schädigung mittels Bakterientoxine betrifft die Zellmembran der Erythrozyten. Auf solche Art geschädigte Blutkörperchen werden meistens in der Milz abgefangen und durch Zellen des reticuloendothelialen Systems phagozytiert. Die aus der einwirkenden Noxe resultierende Verkürzung der Lebensdauer ist also eine direkte Folge einer Zellmembranschädigung. Andere hämolytische Anämien entstehen durch Autoantikörper und führen somit zu einer indirekten Schädigung der roten Blutkörperchen. In diesem Zusammenhang konnten Versuche von SCHULZE, der Knochenmarkszellen und Erythrozyten Tuberkulöser mit Tuberkulin behandelte, nachweisen, daß es in Gegenwart von Komplementen zur Zytolyse kam, während normale Knochenmarkszellen nur dann lysierten, wenn gleichzeitig Serum Tuberkulöser zugesetzt wurde. Ebenfalls durchgeführte Tierversuche bestätigen diese Erkenntnis, wobei durch intravenöse Zufuhr großer Mengen lebender Tuberkelbakterien bei den Kaninchen sich auch disseminierte Tuberkulosen erzielen ließen, die mit einer starken Beeinträchtigung des Blutbildungssystems einhergingen. Auch die bei den von BÉCKERT beobachteten Erythroblastophtisen bei disseminierten Tbc-Formen entstehen nach Meinung von GASSER, so uneinheitlich ihre Ätiologie auch sei (arzneimittel allergische, autoantikörper bedingte, idiopatische und angeborene Formen), fast immer auf einer immunpathologischen Grundlage, so daß man um die Existenz antierythrozytärer Stoffe oder Prinzipien nicht herum käme. Zum Nachweis solcher durch Tu-

berkulose provozierter Autoantikörperbildung führte BECKERT und SCHULZE mit entsprechenden Patientenseren Hautteste und γ-Globulinkonsumptionsteste durch. Während der Prausnitz-Küstnersche Versuch negativ ausfiel, konnte mit dem Konsumptionstest ein Faktor nachgewiesen werden, der sich an Erythrozyten bindet. Eine Wiederabsprengung dieses Faktors gelang jedoch nicht, so daß seine nähere Charakterisierung nicht möglich war. Nach Ansicht der Autoren handelt es sich dabei um einen Antigen-Antikörperkomplex mit besonderer Affinität zu zelligen Bestandteilen des roten Blutbildes.

Für die niedrigen Hämoglobinwerte in ihrem Krankengut machen auch BUCHER und Mitarbeiter die Bildung von spezifischen Antikörpern gegen Erythrozyten verantwortlich und sehen darin die entscheidende Ursache der Anämisierung der von ihnen untersuchten Miliartuberkulosepatienten. Gleiche Zusammenhänge sehen CLINE und HIBBARD und deuten eine auffällige Anhäufung von Blut und Knochenmarksbasophilie ihrer Patienten als Ausdruck ablaufender immunologischer Spätreaktionen gegenüber den Toxinen der Tuberkelbakterien, zumal der direkte Coombs- und Bromelintest mehrfach positive Reaktionen zeigte.

Aber auch infolge einer Chemotherapie kann es zu immunhämolytischen Anämien kommen. So wurde gerade in den Jahren 1971-75 von verschiedenen Autoren, wie z.B. durch MÖHRING, MÜLLER-ECKHART, COBURG und anderen auf hämolytische Krisen unter Rifampicin und PAS-Behandlung hingewiesen, wobei es in einigen Fällen innerhalb weniger Tage zu einem Absinken des vorher normalen Hb-Wertes um die Hälfte kam. Dabei wird durch die Zufuhr von PAS oder Rifampicin eine Antikörperproduktion stimuliert. Ein Teil der gebildeten Antikörper besitzt Spezifität gegen das Medikament und verbindet sich mit diesem im Blutstrom. Dieser Antigen-Antikörperkomplex haftet auf den Erythrozyten und aktiviert dadurch auf der Zelloberfläche das Komplementsystem, was dann zu einer Hämolyse führen kann.

Das Hypersplenie-Syndrom als Entstehungsursache der hämolytischen Anämie bei Tbc

Vereinzelt wird von Autoren im Zusammenhang mit der Tuberkulose auch auf eine gesteigerte Hämolyse intakter Erythrozyten infolge eines Hypersplenie-Syndroms hingewiesen. Das Syndrom konnte auch tierexperimentell von MISCHER, O'GORMAN, FUSI erzeugt werden. Als eine der möglichen Ursachen sehen dabei BOECKER und SIEGMANN die beim Menschen heute sehr seltene Milztuberkulose. Dabei wurden Fälle mit einer sich entwickelnden Splenomegalie mit Knochenmarkshyperplasie, Reticulocytose, Leukozytopenie und leichter Thrombozytopenie beobachtet. Dabei kann nach SIEGMANN, SMITH und POTTGEN die Pathogenese des Hypersplenie-Syndroms als weitgehend geklärt gelten. Frühere Auffassungen gingen davon aus, daß von der pathogenen Milz abgesonderte humorale Wirkstoffe eine hemmende Wirkung auf die Hämatopoese ausübten. Man nahm an, daß die Milz entweder einen Wirkstoff produziert, der die Hämatopoese im Knochenmark hemmt oder ein das Knochenmark stimulierender Faktor in der vergrößerten Milz inaktiviert wird. Ein solcher Wirkstoff konnte jedoch nie nachgewiesen werden. Darum gibt man heute der Hypothese einer gesteigerten Zytostase oder Zytoklasie in der vergrößerten Milz den Vorzug, zumal es JAKOBI und anderen [zitiert nach SIEGMANN] mit Hilfe von Isotopenmethoden gelang, die periphere Zellverminderung auf eine vermehrte Speicherung von Blutzellen in der vergrößerten Milz zurückzuführen. Dabei kommt es nach Ansicht der Autoren aufgrund der Stase zu schlechten Ernährungsbedingungen der in den Pulpasträngen dicht gedrängt liegenden Erythrozyten. Die Folge seien Zellschwellungen, die eine vorzeitige Zytoklasie begünstigen.

III. Therapie

Dieses Kapitel soll sich nun mit den in der Literatur angewandten Anämie-Therapien und deren Erfolge bei Tuberkulosekranken beschäftigen. Wie schon aus der Ätiopathogenese hervorgeht, ist das Ursachenspektrum, das zu einer Verschlechterung des roten Blutbildes führen kann, komplexer Natur. Daraus ergibt sich, daß auch bei der Behandlung solcher Fälle unterschiedliche Auffassungen vertreten werden.

Übereinstimmend wird von allen Autoren bestätigt, daß die Tuberkulose nicht grundsätzlich zu einer Anämisierung führen muß, sondern in ausgeprägter Form nur in solchen Fällen anzutreffen ist, wo es sich um schwere, meist chronische Verlaufsformen handelt, die den Allgemeinzustand in erheblichem Umfang in Mitleidenschaft ziehen. So gelangt denn auch GLASSER 1970 zu der Auffassung, daß hochgradige Anämien bei unkomplizierten Tbc-Formen ungewöhnlich seien, obwohl geringfügige Verminderungen sowohl des Hämoglobins als auch der Erythrozyten mitunter vorlägen. Diese müßten aber nach seiner Meinung in der Regel keiner speziellen Anämie-Therapie unterzogen werden, da sie sich im Rahmen der Behandlung des Grundleidens und dessen Besserung ebenfalls zurückbilden würden.

Über Häufigkeit und Form der Anämie gehen die Angaben jedoch weit auseinander. Bei 20 % seiner Tuberkulosekranken konnte MÜLLER eine Anämie nachweisen, die vorwiegend hyperchromer Art war. BESTA und VALENTI stellten in ihrem Krankengut 40 % hypochrome, 50 % normochrome und 10 % hyperchrome Verlaufsformen fest. Leichte sekundäre Anämien bei 41 % seiner Tuberkulosekranken konnte 1971 CAMMERON nachweisen, wobei er schwere Verlaufsformen für ungewöhnlich hält. CHANARIN kommt zu ähnlichen Ergebnissen und attestiert 30 % seiner Tbc-Kranken eine negative Veränderung in ihrem roten Blutbild. Wie schon an anderer Stelle erwähnt, sieht DOBROWOLSKI ein Ansteigen bis zu 60 % von begleitenden sekundären Anämien bei Tuberkulose dadurch bedingt, daß die Anzahl an chronischen Fällen zunimmt. Diesen letzten Aspekt bestätigen 1974 auch KANFT und Mitarbei-

ter aufgrund von 10jährigen Studien an einer deutschen Klinik. INTROZZI und GANZONI weisen 1976 aus diesem Grund auf eine notwendige Anäbiebehandlung hin. Eine spezielle Therapie ist nach HEILMEYER auch dann angezeigt, wenn die Infektanämie durch echten Eisenmangel kompliziert ist, wie es bei tuberkulösen Hämopthysen unter anderem der Fall sei. Dabei lägen häufiger als erwartet auch Mischformen zwischen Eisenmangel- und Infektanämie vor. Hypochrome Verlaufsformen könnten aber leicht mit echten Eisenmangelanämien verwechselt werden, zumal auch die Bestimmung des Serumeisens in beiden Fällen niedrige Werte ergibt. Man ist jedoch, wie schon eingangs dargestellt, durch Bestimmung der Eisenbindungskapazität und durch Messung des Serumkupfers in der Lage, eine exakte Differentialdiagnose zu erstellen. Bei Vorliegen eines echten Eisenmangels ist die Fe-Bindungskapazität im Plasma nämlich stets erhöht, beim Infekt meist erniedrigt. In bezug auf das Kupfer liegt ein antagonistischer Effekt vor. Während er beim Infekt im Gegensatz zum Eisenwert stets stark erhöht ist (bis 250 γ %), verhält sich der Serumkupferspiegel bei reinem Eisenmangel relativ normal (150 γ %).

Auf die wichtige Rolle des Eisenstoffwechsels bei der Infektanämie, wie sie ja auch bei tuberkulösen Prozessen angetroffen wird, wurde bereits hingewiesen. Auf Grund dieser Verwertungs- und Verlagerungsstörung des Eisens ins R.H.S. halten viele Autoren heute eine reine orale Eisensubstitutionstherapie für nicht effizient. Schon Anfang der 60er Jahre zeigte diese Therapie bei Tuberkulosekranken sehr unterschiedliche Ergebnisse und wurde schon damals von etlichen Autoren, z.B. HEILMEYER, PLOTNER, WEIßBECKER, als unwirksam beschrieben. Auch spätere Methoden von intravenösen Injektionen mit einem dreiwertigen Eisen in Form von Ferrisacharatkomplexen zeigten nur vereinzelte Erfolge. Über anderslautende Erfahrungen berichten 1971 CAMERON und HORNE. Von ihren 58 untersuchten Tuberkulosefällen zeigte sich vor Behandlungsbeginn bei 41 % eine Anamie mit niedrigem Serumspiegel und einem Hb-Gehalt unter 12 %. Durch Chemotherapie und zusätzliche Gabe von 3-wertigem

Eisen besserte sich neben der Grundkrankheit auch in 80 % das rote Blutbild innerhalb von 18 Monaten. Bei weiteren 5 % konnte eine Steigerung der Erythropoese erreicht werden, indem neben dem Fe eine zusätzliche Folsäurebehandlung angewandt wurde. Die dabei ursprünglich vorliegende negative Folsäurebilanz führte HORNE auf den aktiven Verlauf der Tuberkulose zurück.

BERGMANN untersuchte die Wirkung eines Kombinationspräparates mit zweiwertigem Eisen als Ferrosulfat und Folsäure an 43 Kranken mit Infektanämie. Bei 32 dieser 43 Patienten (74,8 %) konnte dabei ein durchschnittlicher Hb-Anstieg von 17,1 % erzielt werden. Eine Erhöhung des niedrigen Serumeisenspiegels war jedoch nur in Einzelfällen um rund 10 γ % erlangt worden. In der abschließenden Betrachtung gelangt BERGMANN zu der Ansicht, daß die Erfolge zwar zufriedenstellend waren, wie es auch seine früheren Versuche mit reinen Eisenpräparaten aus dem Jahre 1964 bestätigten, zieht jedoch in Betracht, daß Infekt- und Tumoranämien im engeren Sinne, nach seiner heutigen Auffassung und Erfahrung, auf Eisen allein nicht ansprechen. Die relativ guten Ergebnisse sind seiner Meinung nach wohl eher darauf zurückzuführen, daß häufiger als erwartet ein zusätzlicher Eisenmangel vorliegt. Über ähnliche Erfahrungen berichten auch SEIBOLD und SCHMIDT und gehen so mit HEILMEYER und GANZONI konform, daß es auch Mischformen zwischen Eisenmangel- und Infektanämien gibt, die auf eine reine Eisensubstitution ansprechen.

Um eine schnellere Normalisierung der Anämie und einer dadurch verbesserten Resistenzlage des Organismus zu erreichen sowie eine durch hohe oral verabreichte Dosen Fe zu befürchtende Nebenwirkung auszuschließen, führte GANZONI 1971 intravenöse Injektionen mit einem Eisen-Dextran-Komplex durch. Bei dieser Infusion von 1000-3000 mg Eisen-Dextran bei einer Infusion konnte er einen Hämatokritwertanstieg bei schweren Anämien von über 20 % innerhalb von drei Wochen erzielen. Nach 1,4 Tagen setzte dabei eine Retikulozytose und Zellzunahme ein, die zwi-

schen dem 3. und 9. Tag ihre höchste Steigerungsrate erreichte. Auch GOLDECK, WINTROBE und andere sprechen dreiwertigen, hochdosierbaren Eisenkomplexen in der Behandlung von Infektanämien eine gewisse Bedeutung zu, da trotz einer erhöhten Fixation im R.H.S. ein gewisser Teil radioaktiv markierten Eisens in kleinen Hämoglobineinbauraten nachgewiesen werden konnte. Eine Vielzahl von Autoren, wie z.B. HEILMEYER, BEGEMANN, MARTI und PRIBILLA, stehen der propagierten Anschauung von GANZONI in bezug auf die Eisen-Dextran-Therapie jedoch mit Zurückhaltung gegenüber. Sie halten den Vorteil der Therapieverkürzung sowie die Wirkungsbeschleunigung für gering, so daß ihnen keine klinische Bedeutung zukommt. So weist MARTI 1972 darauf hin, daß es bei den von GANZONI untersuchten Fällen immerhin bei 6 Patienten zu ernsthaften Nebenwirkungen kam und berichtet über andere Stellen in der Literatur, wo es in 15 % von 42 Fällen zu ernsthaften Allgemeinreaktionen wie Dyspnoe, Tachykardie, Flushes oder anaphylaktischen Schocks gekommen war. HILLMAN und HENDERSON konnten keine Effektivität bei der Behandlung von Infektanämien mit diesen Präparaten erzielen.

Kobalt

Die Verwendung von Kobalt zur Behandlung von Anämien, die wenig oder gar nicht auf eine einfache Zufuhr von Eisen ansprechen, wurde Ende der 70er Jahre lebhaft diskutiert. Anlaß war eine Empfehlung der F.D.A. in Amerika, alle Kobaltsalze enthaltenden antianämischen Präparate in den USA aus dem Handel zu ziehen. Der Grund dieser Verordnung lag in 50 Todesfällen bei starken Biertrinkern, für deren Tod der Bierschaumstabilisator Kobaltchlorür mitverantwortlich gemacht wurde, obgleich nach dem Urteil vieler daraufhin eingeleiteter Untersuchungen keines dieser Präparate in irgendeiner Weise mit den Todesfällen in Zusammenhang stand, noch ernstliche Nebenwirkungen in Verbindung mit der Verordnung dieser Präparate jemals bekannt wurden. Aber auch in Europa wurde auf die Toxizität oder Nebenwirkungen von Kobalt hingewiesen. So machte FOJUTH nach Ko-

baltdosen bei Tuberkulosekranken mit frischen exsudativen Lungenprozessen vereinzelt die Beobachtung, daß es zu Streuungen oder Hämopthysen kam und machte dafür eine mögliche Störung im Gerinnungsvorgang durch die Wirkung von Kobalt verantwortlich. WEIßBECKER stellte zudem eine beträchtliche Adrenalinausschüttung sowie Störungen des Kohlehydratstoffwechsels unter Kobalt fest. Das in einer Dosierung von 40 mg und mehr verwendete Kobaltchlorid fand nach DOBROWOLSKI, PRIBILLA und OTT wegen seiner Toxizität nur wenige Anhänger. THEDERING, WOLTERS, MARTI, HEILMEYER u.a. führen diese toxischen Nebenerscheinungen auf eine zu hohe Dosierung des Pharmakons zurück. So lag bei den verstorbenen Amerikanern ein Bierabusus von 10-11 Litern täglich vor.

Auch FOJUTH behandelte seine Tuberkulosekranken mit jeweils der 25fachen Dosis pro Ampulle, die normalerweise 2 mg Kobalt enthält. THEDERING weist 1967 auf einem hämotologischen Kongreß darauf hin, daß Kobalt II in Kationen als anorganisches Kobaltchlorür in Deutschland therapeutisch nicht mehr Verwendung findet. Statt dessen würde dem für die orale Applikation weniger stark ionisierten und deshalb in der erforderlichen niedrigen Dosierung gut verträglichen Kobaltsalz der Vorzug gegeben. Dadurch brauchte eine maximale Dosis von 20-30 mg Kobalt oral und bei der intravenösen Therapie 1 bis maximal 5 mg Co. nicht überschritten zu werden. MARTI weist auch auf Mißerfolge hin, die auf Grund von zusätzlichen Gaben von Askorbinsäure, Nikotinsäure oder Laktoflavin zu einer Inaktivierung des Kobalt führten. Eine Behandlung mit Kobalt bei Infektanämien erscheint bei vielen Autoren deshalb interessant, weil es auf Grund vieler wissenschaftlicher Studien als gesichert gilt, daß Kobalt eine direkte Wirkung auf das Knochenmark im Sinne einer Reifungsbeschleunigung der Erythropoese aufweist und die Freigabe von pathologisch gespeichertem Eisen aus dem R.H.S. durch diese Substanz gefördert wird. Eine Aktivierung der Hb-Synthese wird dagegen von LAFORET und SCHLEISNER bestritten. Diese Wirkung ist nach ihrer Auffassung weder durch Eisen noch andere Metalle zu erzielen.

Eine alleinige Therapie mittels Kobalt wird heute kaum noch zur Behandlung von Anämien durchgeführt, da schon WEIßBECKER zeigen konnte, daß es dabei verschiedentlich zu dissoziierten Hämopoesen kam und entweder infolge von Eisenmangel oder Verwertungsstörungen die Hämoglobinwerte nicht im gleichen Umfang zunahmen wie die der Erythrozyten. Aus diesem Umstand resultiert letztlich eine Hypochromie. Zusätzlich verabreichtes Eisen gleicht diese Dissoziation der Blutbildung wieder aus. Darum wird heute in der Regel eine koordinative Behandlung mit beiden Metallen praktiziert. Auf der Basis dieser Erkenntnisse könnten sich auch nach Meinung von INTROZZI und WOLF die unbefriedigenden Behandlungsergebnisse von TRAUTWEIN und BEYER aus den 60er Jahren erklären lassen. Diese führten mit verschiedenen Kobalt-Medikamenten bei 15 Tbc-Patienten eine Anämiebehandlung durch und konnten nur in drei Fällen einen Hb-Anstieg von über 10 % erzielen.

Eisen-Kobalt-Präparate

Um die von verschiedenen Autoren wie INTROZZI, GEILL, SEIBOLD, DOBROWOLSKI, THEDERING und anderen vertretene Auffassung zu überprüfen, daß ein Kobalt-Eisen-Kombinationspräparat in der Behandlung von Infektanämien einem reinen Eisenpräparat weit überlegen sei, führte MERKUS 1971 eigene Untersuchungen durch. Dabei erhielten 37 Patienten mit Infektanämien anschließend an eine Periode vergeblicher Eisenmedikation ein Kobalt-Eisen-Kombinationspräparat. Davon reagierten 35 mit einer erheblichen Steigerung des Hb-Gehaltes. Bei einer anschließenden nochmaligen Eisentherapie trat wieder eine geringfügige Senkung des Hb-Wertes auf. Den Umstand, daß bei seinen Versuchen ein Kombinationspräparat die Infektanämie besser beeinflußte als ein Eisensalz allein, führt MERKUS in Übereinstimmung mit WINTROBE, RIMMLER und WALTERS darauf zurück, daß die Überlebenszeit der Erythrozyten verlängert und der Einbau von Eisen in das Hämoglobinmolekül durch Kobalt katalysiert würde. Außerdem würde das im R.H.S. fixierte Eisen unter dem Einfluß

von Kobalt schneller mobilisiert und für die Hb-Synthese zur Verfügung gestellt. Das Zusammenspiel all dieser Effekte führe zu einer deutlichen Verbesserung des roten Blutbildes.

Umfangreiche Untersuchungen mit einem Kobalt-Eisen-Präparat in Form von Sacharat-Gluconat-Komplexen liegen von DOBROWOLSKI vor. Er führte eine Anämiebehandlung bei 30 Lungentuberkulosekranken mit Kobalt-Ferrlecit über einen Zeitraum von fünf Wochen durch. Dabei konnte er in 85 % der Fälle eine Erythrozytenzunahme und einen Hämoglobinanstieg um 20-35 % feststellen. Außer der Besserung des Blutbildes beobachtete er in allen Fällen schon zu Beginn der Behandlung eine auffällige Hebung des Allgemeinbefindens sowie eine Zunahme des Appetits und ein frischeres Aussehen. Dabei wiesen vor der Behandlung 20 % der Patienten gastrointestinale Reizerscheinungen und rund 60 % Zeichen einer Leberinsuffizienz auf. Letzteres führt er auf die ungünstige Beeinflussung der Tbc zurück. Auch die bei allen Patienten anzutreffende erhöhte Temperatur kehrte nach Ablauf der Medikation zu Normalwerten zurück. Unverträglichkeitserscheinungen wurden von ihm nicht beobachtet. Dabei gab eine gelegentlich auftretende Akne nach Meinung des Autors keinen Anlaß zum Abbruch der Therapie.

Auch DAMMERTZ, BUCHER und PELZER kamen anhand von Untersuchungen bei schweren Tuberkuloseformen mit langdauernden Anämien zu dem Ergebnis, daß sich eine Eisen-Kobalt-Kupfer-Behandlung in jeder Beziehung positiv auf den Krankheitsverlauf auswirke, während eine alleinige Verabreichung von Eisenpräparaten nicht den gewünschten Erfolg zeigte. PRIBILLA und OTTE beschrieben die belastende Wirkung der Chemotherapie auf das rote Blutbild, was sich durch ein Absinken der Erythrozyten und der Hb-Konzentration um 15-25 % konstatierte. Um dieser anfänglich weiteren Resistenzminderung des Organismus zu begegnen und die sich daraus gleichfalls verschlimmernde Tbc zu kompensieren, halten sie eine spezielle Anämiebehandlung durch Kobalt-Eisen-Kupfer-Mangan-Präparate für sinnvoll. Auf Grund seiner Erfah-

rungen bei Tuberkulosekranken erscheint es DAMMERTZ sinnvoll, grundsätzlich eine prophylaktische Einbeziehung eines Eisen-Kobalt-Präparates zu erwägen, zumal er es für erwiesen hält, daß neben allen anderen aufgezeigten Erfolgen vom Kobalt eine entwicklungshemmende Wirkung auf die Tuberkulosebakterien ausgeht.

Eine weitere Therapieindikation bei Infektanämien sehen HEILMEYER, INTROZZI und BITTINGER seit kurzem darin, daß neben der bremsenden Wirkung auf das R.H.S. auch eine stimulierende Wirkung und erhöhte Produktion von Erythropoetin in der Niere durch Kobalt zu verzeichnen ist. Größere Untersuchungsergebnisse liegen dazu von WOLTERS vor. Er konnte 1970 anhand von klinischen Tests nachweisen, daß auch schon kleine Gaben von 1-2 mg Kobaltkomplexen - intravenös verabreicht - zu einer Steigerung der Erythropoese und des Erythropoetintiters führt. Der Grad der Erythropoesesteigerung, gemessen an der Fe^{59} Inkorporation der mit Kobalt behandelten Patienten, zeigte schon nach 20-32 Std. eine Steigerung von 6 % gegenüber unbehandelten. WOLTERS' Meinung nach ist das durch Kobalt gesteigerte Erythropoetin für die Differenzierung der undifferenzierten Stammzellen verantwortlich, die sie zur Hämoglobinsynthese und zur morphologischen Reifung bis zum Erythrozyten befähigen. Nach ENGELBRECHT und REMMELE greift Erythropoetin auch an Vorstufen des roten Blutbildes im Sinne einer verkürzten Reifungszeit oder einer vermehrten Ausschüttung in der Peripherie an. In Übereinstimmung mit FISHER gelangen sie zu der Überzeugung, daß ein selbständiger Effekt von Kobalt auf die Zellproliferation unwahrscheinlich erscheint. Vielmehr vertreten sie die Ansicht, daß der Kobalteffekt bei der Knochenmarksperfusion auf einer Sensibilisierung von Knochenmarkszellen gegenüber Erythropoetin beruht, da dieses normalerweise alleine keine Erythropoesesteigerung hervorruft. In bezug auf die Verträglichkeit der Kobalt-Eisen-Präparate gab er der komplexgebundenen Form gegenüber der ionisierten den Vorzug, da es seiner Meinung nach eine geringere Schadigung des Gastrointestinaltraktes bewirke, zumal bei der Wirkung auf die Erythropoese

kein Unterschied zwischen gleichen Dosen Kobaltchlorid und Natrium-Kobalt-III-Glukonat festzustellen war.

HEILMEYER und andere sehen zwar ebenfalls einen therapeutischen Effekt des Kobalts in der Behandlung von schweren Infektanämien, messen der Wirkung jedoch im Gegensatz zu anderen Autoren eine wesentlich geringere Bedeutung und Effektivität bei.

Eine gewisse therapeutische Wirkung bei Infektanämien mit vorliegenden Phorpyrin-Synthesestörungen kommt nach BORCHERS dem Mittel Desferal zu. Bei diesen sonst häufig therapierefraktären Anämien könnten auch Gaben von Kortikosteroiden zusammen mit Androgenen oder anabolen Hormonen versucht werden, obwohl seiner Ansicht nach eine klare Vorstellung über deren Wirkungsmechanismus auf solche refraktären Anämien nicht existiere. Vor einer Cortisonbehandlung bei Tuberkulösen mit hämolytischen Anämien wird jedoch von verschiedenen Seiten gewarnt, weil sie die Gefahr einer späteren unbemerkten Exazerbation alter tuberkulöser Prozesse in sich berge.

Bei Vorliegen von sehr schweren Anämien oder vor operativen Eingriffen bei Tbc-Kranken werden als zusätzliche Therapiemöglichkeit von einigen Autoren Bluttransfusionen empfohlen, wie sie auch in unserem Krankengut an der Bonner Klinik in schweren Fällen Anwendung fand. BORCHERS ist der Meinung, daß solche Transfusionen aber erst bei Hämoglobinwerten unter 8 g % vorgenommen werden sollten. Vor zu häufiger Anwendung warnt er jedoch, da eine freizügige Transfusionspraxis unter anderem zu schwer beeinflußbaren Sensibilisierungen gegen Leukozyten oder Thrombozyten sowie zu gesteigerten Abbauraten der roten Blutkörperchen führen könne.

Wie schon in der Ätiopathogenese dargelegt wurde, scheint es erwähnenswert, daß in der Literatur gelegentlich darauf hingewiesen wird, daß auch durch die Chemotherapie eine Anämie verstärkt oder sogar hervorgerufen werden kann. Dabei reicht die Palette von aufgezeigten Fällen von aplastischen Erscheinungsbildern bis hin zu hämolytischen Krisen mit akutem Nierenversagen. Sogar von Fällen, bei denen es auf Grund einer

allergischen Reaktionslage zu Panmyelophtisen kam, wird berichtet. Aus diesem Grunde empfehlen Autoren wie z.B. HASSE, MORING, MÜLLER-ECKHARDT eine gewisse Zurückhaltung in der Behandlung mit PAS und Rifampicin. Sie verweisen dabei auch auf ein Stockholmer Symposion, auf dem bestätigt wird, daß die Existenz eines rifampicinspezifischen Antikörpers in vitro zur Komplementfixierung an Erythrozyten oder zu deren Komplementhämolyse führen kann.

Daß letztlich aber nur die erfolgreiche chemotherapeutische Behandlung der Tuberkulose als Grundkrankheit auch eine Verbesserung der sekundär entstandenen Anämie bewirken kann, wird von allen Autoren bestätigt. Nach HEILMEYER und INTROZZI weichen mit Rückgang der Tbc auch die toxischen Einflüsse auf die Erythrozyten und das gesamte blutbildende System. Eine ungestörte Erythropoese käme unter diesen Bedingungen in der Regel von selbst wieder in Gang.

Daß auch die Behandlung der Tbc mittels Chemotherapeutika gleichzeitig eine positive Wirkung auf das durch die Infektion geschädigte rote Blutbild aufweist, konnte DAHL anhand von vergleichenden Studien zeigen. Dabei untersuchte er die Hämoglobinwertveränderungen von Tuberkulösen, die keine Chemotherapie während einer Behandlung zwischen 1940 und 1944 erhalten hatten, mit vergleichbaren Fällen aus den 70er Jahren, die mit PAS, IHN und Streptomycin behandelt wurden. Parallel dazu führte er Versuche mit Tuberkelbakterien infizierten Tieren durch, von denen ein Teil behandelt, der andere dagegen unbehandelt blieb. Anhand beider Versuchsreihen konnte er eindeutig zeigen, daß mit zunehmenden tuberkulösen Prozessen sowohl mit als auch ohne Chemotherapie eine Verschlechterung des roten Blutbildes anzutreffen war. Im Gegensatz zu den unbehandelten Fällen sanken bei den Therapierten die roten Blutwerte aber nie unter die kritische Grenze von 70 % des Normalwertes. Dabei ging DAHL von einem Hb-Sollwert von 16,0 g % aus.

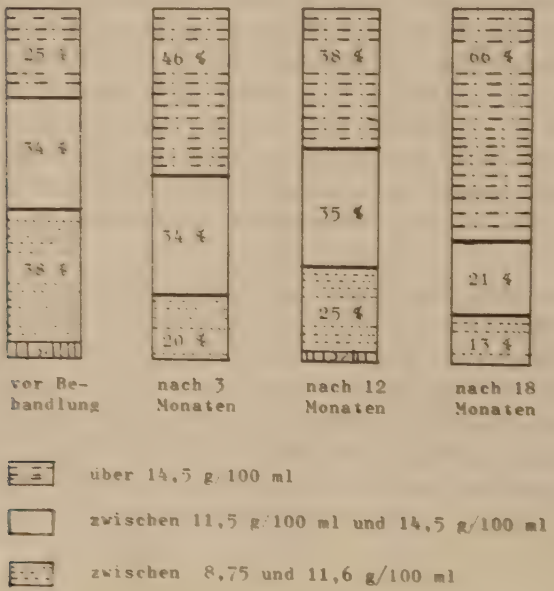
IV. Verlaufsdarstellungen

Die im letzten Kapitel aufgeführten Behandlungsmöglichkeiten der Anämie bei Tuberkulosekranken sollen nun anhand einiger Verlaufsdarstellungen ergänzt werden.

BERGMANN untersuchte die Beeinflußbarkeit von Infekt- und Tumoranämien an 43 Patienten mit Ferro-Folsan, das in einem Dragée 33 mg zweiwertiges Eisen als Ferrosulfat und 0,85 mg Folsäure enthält. Für seine Untersuchungen schien ihm dieses Medikament besonders geeignet, weil er sich schon in früheren Versuchsreihen von dessen Zuverlässigkeit und guten Verträglichkeit überzeugt hatte. Er teilte sein Patientengut in drei Gruppen je nach Schwere des Grundleidens ein. Dabei konnte er in den ersten zwei Gruppen bereits nach wenigen Tagen einen Anstieg der roten Blutkörperchen und eine deutliche Reticulocytose beobachten. Der durchschnittliche Hb-Anstieg betrug nach einer Behandlungsdauer von 30 Tagen, mit einer Verabreichungsform von jeweils 3 Dragées per die, in der ersten Gruppe 17,1 % und in der zweiten 5,2 %. Der Färbeindex lag dabei 28mal zwischen 0,8 und 0,9 und je zweimal zwischen 0,7 und 0,8. Er konnte durch die Behandlung auch nur unwesentlich beeinflußt werden. Im Gegensatz dazu lagen die Serumeisenwerte durchschnittlich um 10 $\frac{1}{2}$ % höher als zu Beginn. In der Gruppe III mit 11 schweren Verlaufsformen des Grundleidens war keine Verbesserung des Blutbildes zu erzielen. Auch höhere Gaben von 6 Dragées täglich erwiesen sich als wenig brauchbar und ergaben keinerlei Hinweise auf eine Besserung des roten Blutbildes.

Auch CAMERON und HORNE verweisen auf ihre Erfahrungen mit einem zweiwertigen Eisenpräparat. In ihren 1971 dargelegten Untersuchungen bei 58 Kranken mit einer aktiven Tuberkulose, von denen 53 eine Lungen-, 4 eine renale und 2 eine disseminierte Form aufwiesen, fand sich in 41 % der Fälle eine Anämie. Der Therapieverlauf wurde anhand der sternalen Erythropoese, den Serumeisenkonzentrationen und des peripheren Blutbildes kontrolliert. Neben den Chemotherapeutika verwendeten die Auto-

ren als spezielles Anamiepräparat Ferro-Sulfat. Zu Beginn lagen bei 22 Patienten (38 %) Anämien mit Hamoglobinwerten zwischen 8,75 und 11,6 g/100 ml vor. Nur bei zwei Verlaufsformen lagen die Hb-Werte unter 8,75 g 100 ml, wobei in dem einen Fall eine megaloblastische Anämie bei "cryptisch" disseminierter Tbc und in dem anderen eine Knochentuberkulose imponierten. Nach dreimonatiger Behandlung und täglicher oraler Applikation von 600 mg Ferro-Sulfat konnte in 46 % ein Hb-Anstieg über 14,5 g 100 ml erzielt werden. Lediglich in 20 % der Falle lag er noch unter 11,6 g 100 ml. Nach 18-monatiger Therapie fiel der Anteil derer, bei denen keine Steigerung über 11,5 g/100 ml erzielt werden konnte, auf 13 %, wogegen bei 66 % der Patienten nun ein Hb-Wert über 14,5 g 100 ml anzutreffen war. Die erfolgreiche Anamietherapie, die ausnahmslos auch mit einer Verbesserung der Tbc einherging, ist in dem folgenden Histiogramm noch einmal zusammengefaßt.



In bezug auf die untersuchten Serumeisen-Konzentrationen, die initial bei 26 Kranken einen Wert von unter 30 γ g/100 ml aufwiesen, konnten CAMERON und HORNE auch ausnahmslos einen deutlichen Anstieg verzeichnen. Lediglich in zwei von drei Fällen mit einer megaloblastischen Verlaufsform zeigte sich, sowohl was die Hb- als auch die Serumeisenwerte betrifft, kein uberzeugender Erfolg mit der Eisensulfat-Therapie. Erst eine zusätzliche Gabe von Folsäure zeitigte den gewünschten Erfolg. Nach Meinung der Autoren unterstütze dies die 1969 von CHANARÉN, BURMAN und BENNET aufgestellte Arbeitshypothese, daß eine negative Folsäurebilanz und somit vereinzelt mögliche Malabsorption von Fe durch eine aktive Tbc hervorgerufen werden könne. Dagegen konnten sie die von MC MEISH und WILLOUGHY vertretene These, daß eine negative Folsaurebilanz mit Malabsorption durch die Behandlung mit PAS hervorgerufen würde, durch die Ergebnisse aus ihrem Krankengut nicht bestatigen.

Anlaß zu den von MERKUS durchgeführten Versuchen war, die Behauptung vieler Autoren zu überprüfen, daß sekundäre Infektanämien auf ein Kobalt-Eisen-Kombinationspräparat besser ansprechen als auf eine Behandlung mit Eisensalzen allein. Dazu wählte MERKUS 37 Patienten mit schweren chronischen Infekten aus, deren Hämoglobinwerte alle unter 12,5 g % lagen. Um nun einen Wirkungsunterschied der Anämie-Präparate deutlich machen zu können, verabreichte er den Patienten zunächst über einen Zeitraum von vier bis acht Wochen dreimal zwei Tabletten eines Eisensalzes (Eisenfumarat) per die. Vor der Medikation beliefen sich die Hb-Werte im Mittel auf 11,3 g %. Nach der Behandlung sanken sie auf 10,8 g %. Anschließend, als mit Sicherheit keine Erhöhung festzustellen war, wurden in den nächsten fünf Tagen dreimal zwei Dragées oder eine Ampulle des Kobalt-Eisen-Präparates eingesetzt. Danach erhielten die Patienten täglich 3 x 1 Dragée desselben Medikamentes über eine Zeitspanne von mindestens einem Monat. Bei 18 Anämikern erstreckte sich die Behandlung über 18 Monate. Dabei konnte schon nach kurzer Zeit ein Hb-Anstieg verzeichnet werden, der

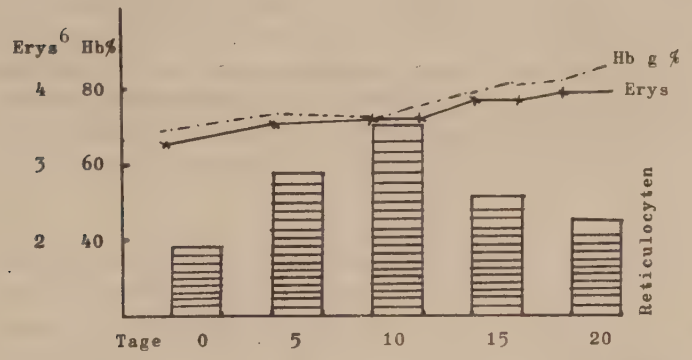
im Mittel nach Ablauf von vier Wochen bei 12,7 g % lag. Das entsprach einer Steigerung von 17,6 g % gegenüber den Ausgangswerten. In bezug auf die 18 Fälle, die über einen Zeitraum von 18 Monaten behandelt wurden, war ein durchschnittlicher Hb-Anstieg auf 13,8 g % Hb zu verzeichnen. Der Autor vermerkt, daß bei zwei Patienten keine Verbesserung des roten Blutbildes zu erzielen war, verweist jedoch in diesem Zusammenhang auf den kachektischen Zustand der Patienten, die auch infolge ihres Grundleidens nach zwei Monaten verstarben. 14 der 18 Fälle, die über vier Monate mit Kobalt-Ferrlecit behandelt worden waren, erhielten anschließend wiederum für ca. vier Wochen ein Eisenpräparat (Ferrlecit). Während dieser Zeitspanne sanken die Hämoglobinwerte geringfügig ab, im Durchschnitt auf 13,1 g % Hb.

Die von MERKUS bei dieser Versuchsserie ermittelten Werte sind noch einmal kurz in der nachfolgenden Tabelle zusammengefaßt.

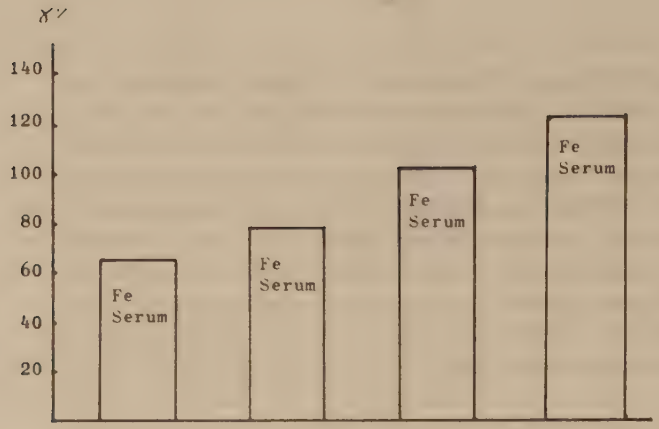
	Hb vor Behandlung in g %	Hb nach Behandlung mit Eisensalz in g %	Hb nach Behandlung mit Kobalt-Eisen-Präparat in g %
Mittelwert	11,3	10,8	12,7
% Änderung gegenüber Ausgangswert	-	- 4,4	+ 17,6

Auch INTROZZI verweist 1972 auf seine umfangreichen 10jährigen Studien über die Wirkung von Kobalt-Eisen-Kombinationspräparaten auf Infekt- und ansonsten eisenrefraktären Anämien. Zu diesem Zweck untersuchte er den Stoffwechsel des Porphyrins und Hämoglobins sowie den des Eisens bei den mit Kobalt behandelten Anämikern. Diese setzten sich aus 21 Personen zusammen, die zum größten Teil an schweren chronischen Infektionsprozes-

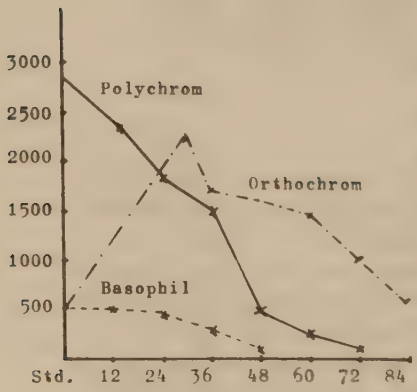
sen litten und bei denen eine reine Eisentherapie nur geringfügige Erfolge gezeitigt hatten. INTROZZI bevorzugte dabei eine intravenöse Darreichung der Präparate, weil er sich davon eine bessere Verwertung von Kobalt und Eisen versprach. So war als Anzeichen der Wiederbelebung des Knochenmarks eine deutliche Vermehrung der Retikulocyten festzustellen, die nach fünftägiger Verabreichung von Kobalt-Ferrlecit deutlich wurde. Sie nahm bis zum 10. oder 15. Tage zu, um etwa vom 20. Tag an wieder zurückzugehen. Erythrozyten und Hämoglobinwerte begleiteten die Reticulocytose, wie es auch auf der folgenden Grafik verdeutlicht wird.



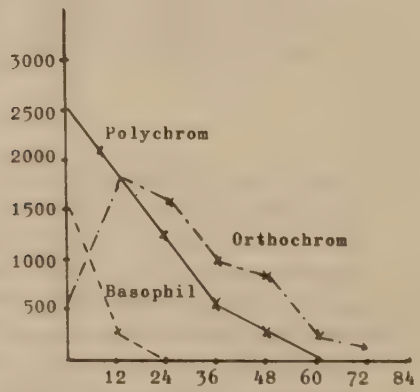
Diesen Veränderungen der peripheren Morphologie entsprach auch eine Normalisierungstendenz der angefertigten Knochenmarksbilder. Dabei wich die Reifungshemmung einer beschleunigten Erythroblastenreifung mit zusätzlichem Auftreten junger Elemente, die reich an Koproporphyrin III waren und somit auf eine Beschleunigung der Hb-Synthese schließen ließen. In Übereinstimmung damit fanden sich auch Zeichen einer besseren Eisenverwertung. Der Bluteisenspiegel stieg in 85 % aller Fälle gradlinig an. Diese Ergebnisse werden in der nachfolgenden Grafik verdeutlicht.



Um die isolierte Wirkung von Kobalt und Eisen auf die Reifung von Erythroblasten zu sichern, untersuchte INTROZZI außerdem eine Gruppe Kranker, die an einer hypochromen Anämie litten.



Erythroblastenreifung im Autoplasma



Erythroblastenreifung im Autoplasma mit Kobalt-Ferrlecit

Die dazu kultivierten Erythroblasten der Patienten im Autoplasma mit und ohne Kobalt-Eisen zeigten unter der Therapie eine Normalisierung der Reifungshemmung, wie es auch aus den beiden oben abgebildeten Kurven hervorgeht.

Aus den vorliegenden Ergebnissen schloß INTROZZI in Übereinstimmung mit einer Vielzahl von Autoren, daß selbst bei Infektanämien, wo bekanntlich eine Verschiebung und Verwertungsstörung des Eisens vorliegt, Kobalt die Mobilisierung von Fe aus den Depots normalisiert, indem es die übermäßige Siderophilie des reticulohistiozytären Systems verhindert. Daraus ergibt sich eine größere Verfügbarkeit des Depoteisens und eine bessere Ausnützung des verabreichten Fe. Zusätzlich weist er auf Grund seiner Untersuchungen darauf hin, daß die Wirkung des Kobalts über den verbesserten Eisentransport hinausreicht und auch in den Porphyrinwechsel eingreift, indem es sowohl katalytische Wirkungen auf die Ferritin-Apoferritin-Reaktion als auch auf die Bindung von Porphyrin an Globolin aufweist.

Ausführliche Verlaufsdarstellungen über die Behandlung sekundärer Anämien bei Tuberkulosekranken liegen von DOBROWOLSKI vor. Er geht auf Grund langjähriger Beobachtungen in der Tuberkulosebehandlung davon aus, daß eine Vielzahl von Patienten wegen ungenügender Sauerstoffversorgung durch geschädigtes Lungengewebe, z.B. bei vorliegenden Emphysemen, Bronchiektasien und produktiver Tbc, zu Anämien neigen, diese aber durch Polyglobulie und vermehrte Hämoglobinbildung kompensiert würden. Verhaltener wäre die Situation bei vorwiegend chronischen Verlaufsformen, bei denen er häufiger die Anzeichen einer typischen Infektanämie diagnostizierte. Um dieser Erscheinungsform zu begegnen, führte er eine spezielle Anämiebehandlung mit Kobalt-Ferrlecid unter Beibehaltung von Tuberkulostatika während eines Zeitraumes von fünf Wochen durch. In der von DOBROWOLSKI dazu erstellten Tabelle sind die erfolgreichen Behandlungsverläufe zusammenfassend skizziert.

Ergebnisse der Anämiebehandlung bei 30 Lungentuberkulosen mit Kobalt-Ferrlecit und Tuberkulosestatika während fünf Wochen.

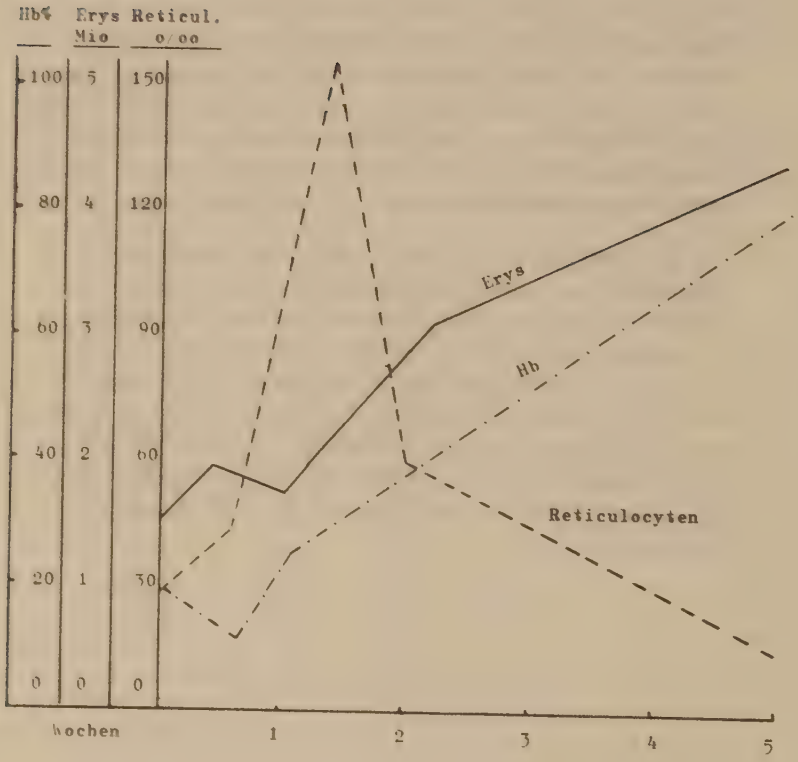
	Vor Kobalt-Ferrlecit			Nach Kobalt-Ferrlecit		
	Verlaufsform					
	Exsudativ-ulceröse Tbc	Fibrös-kavernöse Tbc	Andere	Exsudativ-ulceröse Tbc	Fibrös-kavernöse Tbc	Andere
Anzahl der Fälle	14	12	4	14	12	3
Erythrocyten		vermindert		Zunahme von etwa 0,6 bis 1,5 Mill. bei		
				85 %	80 %	50 %
Hämoglobin		vermindert		Zunahme von etwa 20 bis 35 % bei		
				80 %	75 %	60 %
F.I.		unter 1			unter 1	
Körpertemperatur:						
febril	4	3	1	1	1	
afebril	10	9	1	13	12	3
Prothrombinzeit	2.-4. Tag meist normal				meist normal	
Gewichtszunahme		Anorexie		13	12	1
Allgemeinbefinden		schlecht			besserte sich bei	
				95 %	85 %	60 %
Lebervergrößerung	80 %	70 %	50 %	60 %	30 %	50 %
Leberfunktionsproben +	75 %	60 %	50 %	60 %	50 %	30 %
Gastrointestinale Symptome	35 %	30 %	50 %	15 %	8 %	30 %

Die deutliche Reticulocytenkrise und anschließende Normozytenreifung, verbunden mit einem deutlichen Erythrozyten- und Hämoglobinanstieg, führt er auf die gute Wirkung des Anämie-Prä-

parates zurück, das zusätzlich noch auffallende positive Soforteffekte auf den Verlauf der Grundkrankheit zeigte. DOBROWOLSKI warnt jedoch davor, die Injektionslösung mit irgend etwas anderem als reiner Kochsalzlösung zu mischen, da alle reduzierenden Substanzen, wie zum Beispiel Zucker und Vitamine, die Saccharat-Gluconat-Komplexe von Kobalt und Eisen in hochtoxische Verbindungen überführen könnten.

Den größten Behandlungserfolg mit Kobalt-Ferrlecit in der Anämiebehandlung konnte DOBROWOLSKI besonders bei exsudativ-ulcerösen und fibrös-kavernösen chronischen Formen der Tuberkulose erzielen und gelangt in diesem Gesamtzusammenhang ebenfalls zu dem Ergebnis, daß nur eine Behandlung mit Eisen-Kobalt-Kombinationspräparaten die spezifischen Probleme, die sich bei der Infektanämie ergäben, lösen könne.

Als symptomatisch für den positiven Verlauf bezeichnet DOBROWOLSKI die Kurven der Blutwerte bei einer chronischen exsudativ-ulcerösen Tuberkulose mit Hämoptoe, bei der sich der Hb-Gehalt rund 80 % unterhalb der Norm befand. Wie im vorliegenden, wurde auch bei allen anderen 29 Fällen in den ersten fünf Tagen je 3,2 cm^3 (= 1 mg Kobalt und 40 mg Eisen) des Präparates intravenös verabreicht. Anschließend verwendete er dann über einen Zeitraum von fünf Wochen täglich 3 x 1 Dragée (mit je 5 mg Kobalt und 66 mg Fe II + Fe III Komplexen).


Hb%
Erys Mio
Reticul. o/oo
100
80
60
40
20
0
5
4
3
2
1
0
150
120
90
60
30
0
Erys
Hb
Reticulocyten
Wochen
1
2
3
4
5

V. Kasuistik

In diesem Kapitel erfolgt eine Darstellung und Auswertung der in den Jahren 1971-1975 aufgetretenen Tuberkulosefälle mit einer Anämie, die an der Bonner Universitätsklinik behandelt wurden. Von den durchgearbeiteten Krankengeschichten wiesen 393 eine Tuberkulose auf. Eine Anämie lag bei 102 dieser Fälle vor.

Für die Kasuistik wurden solche Tuberkulosefälle berücksichtigt, bei denen der Hämoglobinwert unter 13,5 g % bei Männern und unter 12,5 g % bei Frauen lag. Diese untersten physiologischen Normwerte ergaben sich auf Grund der bei verschiedenen Autoren aufgeführten Normwerte für den Hb-Gehalt des Blutes [BEGEMANN, GANZONI, HEINRICH].

Bei den durchgearbeiteten Tuberkulosefällen mit einer Anämie wurde jeweils nur der niedrigste Hb-Wert bei der Einlieferung und der bei Abschluß der Anämiebehandlung bzw. Entlassung gefundene Wert notiert. Einbezogen wurde ebenfalls die Qualitätsdiagnosen der Tbc, das Alter und Geschlecht. Wurde eine Anämie therapiert, fand dieses ebenso wie das aplizierte Medikament und der Verlauf der Behandlung Berücksichtigung. Fanden sich neben den Qualitätsdiagnosen der Tbc noch weitere Krankheitsbilder, so wurden diese in der letzten Rubrik auf den folgenden Seiten vermerkt. Die für eine Beurteilung der Anämie interessanten Werte über Reticulozytenzahlen sowie Serum-Eisen-Konzentrationen konnten leider nur gelegentlich berücksichtigt werden, da - wenn diesbezügliche Messungen durchgeführt wurden - sie zu anderen Zeitpunkten stattfanden als die der Hämoglobinbestimmung. Somit stützt sich die Aussage über den positiven oder negativen Behandlungsverlauf primär auf die Hb-Anfangs- und Endwerte.

Kr. Blatt	Alter Geschl	Qualitäts-diagnose	Hb g% zu Anf.	be-han-delt	Medika-mente	Hb g% bei Entl.	Anä-mie geb.	zusätzliche Diagnose
1971								
11	67 W	prod.	13,2	---	-----	---	--	gestorben
22	34 M	exsud.cav.	11,8	---	-----	17,3	++	
25	55 M	prod.cirrh.	12,2	---	-----	12,3	++	
26	59 W	Miliartbc.	12,4	---	-----	---	--	gestorben
28	56 M	prod.cav.	12,7	---	-----	12,7	=	Diabetes m.
45	59 M	exsud.cav.	7,o	+++	Ferrlecit	11,9	++	
76	53 M	prod.cav.	13,o	---	-----	13,1	++	
113	69 M	exsud.cav.	12,5	+++	Kendural C	14,3	++	Nieren Tbc
123	46 M	reakt.prod.cav.	12,9	+++	Kendural C	13,1	++	
124	65 W	prod.cirrh.cav.	8,8	---	-----	---	--	gestorben
127	18 W	reakt.prod.	12,1	---	-----	12,2	++	
128	5o W	reakt.exsud.cav.	1o,o	+++	Ferrofolsan	13,9	++	
13o	33 M	reakt.prod.	11,o	+++	Kendural C	12,5	++	
132	21 M	reakt.exsud.cav.	11,4	+++	Kendural C	12,6	++	
133	72 M	exsud.cav.	11,4	---	-----	---	--	gestorben
134	57 M	prod.cirrh.cav.	12,5	---	-----	14,5	++	Diabetes m.
161	26 M	exsud.cav.	11,4	+++	Kendural C	13,6	++	Diabetes m.
166	29 W	exsud.prod.	11,8	---	-----	14,o	++	
167	7o W	prod.cirrh.	12,1	---	-----	13,2	++	

Kr. Blatt	Alter	Geschl	Qualitäts-diagnose	Hb g% zu Anf.	be-han-delt	Medika-mente	Hb g% bei Entl.	Anä-mie geb.	zusätzliche Diagnose
183	49	M	prod.cirrh.	13,2	---	-----	14,5	++	
198	68	M	exsud.cav.	12,2	---	-----	12,8	++	Leber-parenchymschaden
245	63	M	prod.	9,9	+++	Kendural C	12,o	++	Fettleber
252	63	M	exsud.cav	13,1	---	-----	14,1	++	Diabetes m.
1972									
8	62	M	reakt.prod.cirrh. cav.	12,6	+++	-----	14,1	++	Osteochondrose der Wirbelsäule
9	6o	M	exsud.prod.cav.	11,o	+++	Kendural C	12,5	++	
17	29	M	exsud.cav.	12,4	+++	-----	14,2	++	
36	2o	W	exsud.cav.	12,2	+++	Kendural C	12,5	++	
39	62	M	prod.cirrh.	12,9	+++	Kendural C	13,9	++	
47	2o	W	prod.	11,4	+++	Kendural C	12,5	++	
49	7o	M	reakt.prod.	1o,3	+++	Kendural C	11,2	++	Blasen-karzinom
66	44	M	prod.cirrh.	11,7	+++	Kendural C	12,5	++	
123	34	M	exsud.prod.	11,6	+++	Kendural C	13,8	++	Lungen-emphysem
126	36	M	reakt.prod.cav.	13,4	+++	Kendural C	14,7	++	
128	77	W	prod.cirrh.	11,4	---	------	--	--	gestorben
152	76	W	prod.cirrh.	11,2	---	------	--	--	gestorben
171	63	W	reakt.prod.cirrh.	11,8	+++	Kendural C	13,o	++	
173	37	M	reakt.exsud.cav.	9,9	+++	Kendural C	12,2	++	Diabetes m.

Kr. Blatt	Alter Geschl	Qualitäts-diagnose	Hb g% zu Anf.	be-han-delt	Medika-mente	Hb g% bei Entl.	Anä-mie geb.	zusätzliche Diagnose
177	26 W	prod.exsud.	11,o	--	------	12,9	++	chronische Bronchitis
186	72 M	exsud.cirrh.	11,8	++	Kendural C	14,8	++	
214	45 W	reakt.prod.cirrh. cav.	12,o	--	------	--	--	gestorben
219	72 M	prod	11,8	++	Kendural C	16,3	++	Diabetes m.
225	62 M	reakt.prod.cav.	1o,2	++	Eryfer	11,2	++	Zustand nach Billroth
235	76 W	reakt.prod.cirrh.	6,3	++	Eryfer	8,8	++	Magengeschwür
239	48 W	prod.cirrh.cav.	1o,1	--	------	9,4	--	Nephritis
243	52 M	reakt.prod.cirrh. cav.	1o,4	--	------	12,7	++	Nierentbc.
267	21 W	exsud.cav.	11,7	--	------	11,9	++	
269	65 M	reakt.prod.cirrh.	12,o	++	Ferrofolsan	14,7	++	Diabetes m.
3o1	67 M	prod.cirrh.	12,o	++	Kendural C	12,5	++	Lebercirrhose
319	54 W	exsud.inf.	12,5	--	------	12,5	=	Leber-parenchymschad
1973								
4	59 M	reakt.prod.cav.	11,3	++	Kendural C	13,8	++	Pankreas-insuffizienz
39	43 M	prod.cav.	11,5	++	Ferrlecitin	11,o	--	Colitis ulcerosa
75	43 M	prod.	12,2	++	Kendural C	13,8	++	Ulcus duodeni
79	67 M	Miliartbc.	9,6	++	Ferro 66	14,o	++	Lungenemphyse
88	55 M	prod.cav.	11,4	--	------	--	--	gestorben
96	87 M	prod.cirrh.	13,4	--	------	--	--	gestorben

Kr. Blatt	Alter Geschl	Qualitäts-diagnose	Hb g% zu Anf.	be-han-delt	Medika-mente	Hb g% bei Entl.	Anä-mie geb.	zusätzliche Diagnose
1oo	21 M	disseminierte Tbc	11,3	++	Ferrosanol	13,2	++	
115	66 M	prod.cirrh.	13,o	--	------	12,9	--	
123	31 M	exsud.prod.cav.	12,7	--	------	13,9	++	
168	47 M	prod.cirrh.	11,4	++	Ferrosanol	12,9	++	Plattenepithel-carcinom
228	19 W	prod.	12,3	--	------	12,4	++	Lymphknoten Tbc
244	73 M	exsud.cav	12,1	--	------	14,7	++	
256	79 W	reakt.prod.cav.	11,o	--	------	--	--	gestorben
3o1	2o M	reakt.prod.cirrh	11,8	++	Kobalt Ferrlecit	12,4	++	Diabetes m.
46o	35 W	reakt.prod.cirrh. cav.	11,8	++	Kobalt Ferrlecit	12,4	++	Lebercirrhose
1974								
3	27 M	reakt.prod.	12,6	++	Eryfer	14,o	++	Epilepsie
9	34 M	exsud.cav.	1o,2	++	Kobalt Ferrlecit	15,7	++	
21	51 M	reakt.prod.cav.	12,1	--	------	11,3	--	
75	77 W	reakt.prod.cirrh. cav.	1o,7	--	------	11,2	++	Nieren Tbc
84	29 M	reakt.prod.cav.	12,9	--	------	13,6	++	Diabetes m.
89	23 W	exsud.cav.	1o,3	--	------	9,8	--	
1o1	74 M	prod.	7,2	++	Blutkonser-ven	7,5	++	Leberparenchym-schaden
137	16 W	prod.exsud.cav.	9,7	++	Eryfer	13,5	++	Lungenemphysem

Kr. Blatt	Alter	Geschl	Qualitäts-diagnose	Hb g% zu Anf.	be-han-delt	Medika-mente	Hb g% bei Entl.	Anä-mie geb.	zusätzliche Diagnose
32o	83	M	reakt.prod.cirrh. cav	9,4	++	Eryfer + Ferrlecit	12,3	++	Herz-insuffizienz
338	33	M	reakt.prod.cirrh.	12,2	++	Kendural C	13,8	++	
352	84	W	exsud.cav.	9,6	++	Eryfer	12,6	++	Diabetes m.
382	53	W	Pleuritis Tbc exsud.	1o,4	--	------	1o,o	--	
391	18	W	Pleuritis Tbc exsud.	11,o	--	------	13,8	++	
455	76	M	reakt.prod.	12,9	--	------	11,8	--	
5o2	42	M	reakt.prod.cirrh cav.	12,3	++	Kendural C	14,9	++	
512	5o	M	reakt.prod.cirrh. cav	13,2	--	------	13,3	++	Lungenemphysem
536	42	M	prod.cirrh.	13,o	--	------	13,7	++	
1975									
3	53	W	prod.	1o,3	--	------	11,1	++	Mamma Carcinom
15	62	M	prod.cirrh.	11,7	--	------	12,2	++	Diabetes m.
5o	78	M	reakt.prod.cirrh. cav.	11,9	--	------	11,o	--	
54	77	M	reakt.prod.cirrh.	11,8	--	------	12,9	++	Magenulcera
65	86		reakt.prod.	12,3	--	------	11,5	--	
94	56	M	reakt.prod.cirrh.	1o,3	--	------	13,2	++	
144	35	M	reakt.prod.cav.	12,9	--	------	13,5	++	
151	65	M	prod.cirrh.	11,3	--	------	12,o	++	
179	78	M	cirrh.	11,4	--	------	11,5	++	Broncho-pneumonie

Kr. latt	Alter	Gesch	Qualitäts-diagnose	Hb g% zu Anf.	be-han-delt	Medika-mente	Hb g% bei Entl.	Anä-mie geb.	zusätzliche Diagnose
182	76	M	reakt.prod.cirrh. cav.	12,5	--	-----	11,o	--	Gefäßsklerose
192	17	W	exsud.vav.	11,4	++	Eryfer	13,6	++	
189	23	W	Miliartbc.	5,4	++	Kobalt Ferr+ lecit	9,6	++	
198	52	M	reakt.cav.	1o,3	--	-----	11,o	++	Fettleber
211	53	M	exsud.prod.	7,5	++	Eryfer Ferr+ lecit	--	--	gestorben
25o	65	M	prod.cirrh.	1o,5	--	-----	1o,5	=	Diabetes m.
251	72	W	reakt.prod.	11,6	++	Eryfer Ferr+ olsan	13,1	++	
284	49	M	prod.cirrh.	12,5	--	-----	14,5	++	
29o	47	M	reakt.prod.cirrh. cav	9,9	--	-----	13,8	++	Prostataadenom
331	75	W	reakt.prod.cirrh. cav.	11,7	--	-----	12,9	++	Colon Carcinom
375	26	M	prod.cav.	13,4	--	-----	14,o	++	
376	57	M	prod.	1o,4	++	Ferrosanol	11,4	++	

Zusammenfassung der von 1971 bis 1975 aufgetretenen Qualitätsdiagnosen nach Geschlechtern getrennt

	Qualitätsdiagnose (Männer)	1971	1972	1973	1974	1975
1.	exsud.cav.	10	8	1	4	3
2.	exsud.infiltrativ	3	-	-	1	2
3.	exsud.prod.	-	1	1	1	1
4.	exsud.prod.cav.	2	-	1	-	1
5.	in prod.Umwandl.	-	1	-	2	-
6.	prod.	4	5	3	3	6
7.	prod.cav.	3	-	2	2	3
8.	prod.cirrh.	5	6	4	4	10
9.	prod.cirrh.cav.	3	-	-	3	1
10.	reakt.cav.	3	4	2	6	5
11.	reakt.prod.	4	3	2	5	3
12.	reakt.prod.cav.	12	9	4	5	4
13.	reakt.prod.cirrh.	7	10	5	5	8
14.	reakt.prod.cirrh.cav.	2	8	2	9	7
15.	cirrh.	1	-	-	2	2
16.	reakt.cirrh.	-	1	-	1	1
17.	Miliartbc.	2	1	2	-	2
18.	disseminierte Tbc	-	-	1	-	-
19.	Pleuritis Tbc exsud.	3	5	1	-	2
20.	Gemischtförmige Tbc	-	-	1	1	1
21.	chron. Tbc	-	-	-	2	1
22.	Lymphknoten Tbc	2	-	1	1	1
23.	hämatogene Tbc	-	-	-	1	-
24.	Exacerbierte anergische	-	-	-	-	1
	gesamt:	66	62	33	58	65

Zusammenfassung der von 1971 bis 1975 aufgetretenen Qualitätsdiagnosen nach Geschlechtern getrennt

	Qualitätsdiagnose (Frauen)	1971	1972	1973	1974	1975
1.	exsud.cav.	4	6	1	6	1
2.	exsud.infiltrativ	-	-	1	-	-
3.	exsud.prod.	1	-	-	-	1
4.	exsud.prod.cav.	-	-	-	-	1
5.	in prod.Umwandl.	-	3	-	-	2
6.	prod.	2	5	3	3	2
7.	prod.cav.	-	-	1	-	2
8.	prod.cirrh.	2	5	1	1	1
9.	prod.cirrh.cav.	1	2	-	-	1
10.	reakt.cav.	1	-	1	-	-
11.	reakt.prod.	2	2	-	1	-
12.	reakt.prod.cav.	4	2	2	3	2
13.	reakt.prod.cirrh.	4	2	1	2	2
14.	reakt.prod.cirrh.cav.	2	1	1	2	2
15.	cirrh.	-	-	-	-	1
16.	reakt.cirrh.	-	1	-	1	1
17.	Pleuritis Tbc exsud.	-	2	-	1	1
18.	Gemischtförmige Tbc	-	-	-	-	1
19.	Lymphknoten Tbc	2	-	1	-	-
	gesamt:	24	31	13	20	21

Bei dem zu untersuchenden Krankengut der Jahre 1971-75 wurde bei 393 Patienten eine Tuberkulose festgestellt und behandelt. Die geschlechtliche Verteilung lag bei 72,26 % männlichen, das entspricht 284 Fällen, und 27,4 % weiblichen, das entspricht 109 Patienten. Die Rangfolge der am häufigsten festgestellten Tbc-Formen war unterschiedlich. Bei den Männern dominierte die reakt.prod.cirrh.-Tbc (35 Fälle) vor der reakt.prod.cav. (34 Fälle) und der prod.cirrh. Verlaufsform mit 29 Fällen. Den geringsten Anteil an den Qualitätsdiagnosen der Tbc wiesen die exacerbierte anergische und die hämatogene Form auf.

Bei den Frauen erkrankten die meisten an der exsud.cav. Form, gefolgt von der prod. Tbc und zwei reaktivierten Erscheinungsbildern, nämlich der reakt.prod.cirrh. und der reakt.prod. cavernösen. Am wenigsten fanden sich gemischtförmige und rein cirrh. Verlaufsformen.

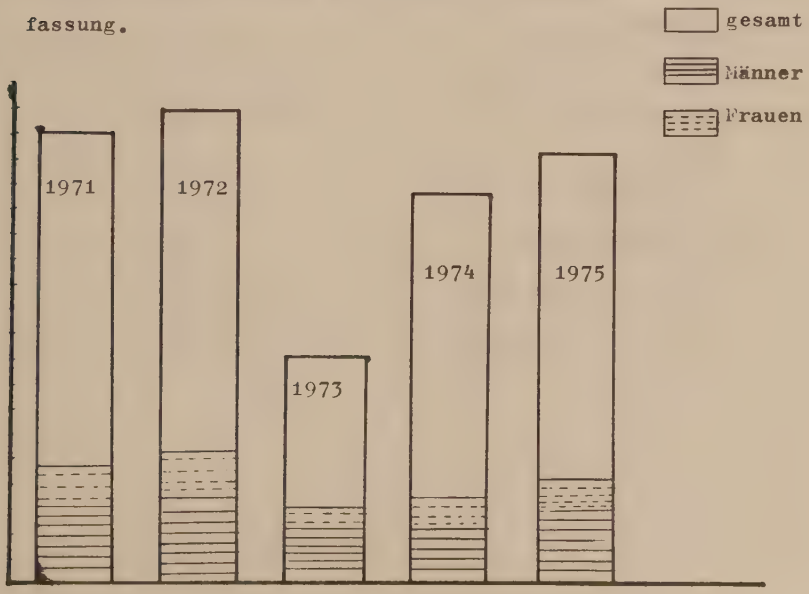
Übereinstimmend kann jedoch gesagt werden, daß bei beiden Geschlechtern die reakt.prod.cirrh. und reakt.prod.cav. Form verhältnismäßig häufig auftraten.

In bezug auf die Gesamtzahl von 393 Fällen weisen 102 eine Anämie auf, das entspricht 25,95 %. Der Anteil der Männer beträgt dabei 70,5 %, der der Frauen 29,5 %. Wie aus dem oben Gesagten hervorgeht, lag sowohl bei der Tuberkulosehäufigkeit als auch bei den Anämien der Anteil der Männer bei mehr als zwei Drittel. Dieser Zusammenhang wird im Detail noch verdeutlicht durch die Tabelle mit der grafischen Darstellung auf der nächsten Seite.

Zusammenfassung der behandelten Tbc-Fälle von 1971-1975 nach dem Geschlecht getrennt mit Prozentwerten,und die dazu aufgetretene Häufigkeit der Anämie.

Jahr	gesamt	Männer	Anämie	Frauen	Anämie
1971	90	66 (73,3%)	17	24 (26,4%)	6
1972	94	63 (67%)	17	31 (33%)	9
1973	45	32 (71%)	12	13 (29%)	3
1974	78	58 (74%)	11	20 (26%)	6
1975	86	65 (76%)	15	21 (24%)	6
	393	284	72	109	30

Graphische Darstellung der tabellarischen Zusammen - fassung.



Anzahl der jährlich festgestellten Anämien mit den entsprechenden Qualitätsdiagnosen der Tbc

Qualitätsdiagnose	1971	1972	1973	1974	1975
1. exsud.cav.	7	3	1	3	1
2. exsud.infiltrativ	-	1	-	-	-
3. exsud.prod.	1	2	-	-	1
4. exsud.prod.cav.	-	1	1	1	-
5. prod.	2	2	2	1	2
6. prod.cav.	2	-	2	-	1
7. prod.cirrh.	3	5	3	1	4
8. prod.cirrh.cav.	2	1	-	-	-
9. reakt.cav.	-	-	-	-	1
10. reakt.prod.	2	2	-	2	1
11. reakt.prod.cav.	3	3	2	2	1
12. reakt.prod.cirrh.	-	2	1	1	2
13. reakt.prod.cirrh.cav.	-	4	1	4	4
14. reakt.cirrh.	-	1	-	-	-
15. cirrh.	-	-	-	-	1
16. Miliartbc	1	-	1	-	1
17. disseminierte Tbc	-	-	1	-	-
18. Pleuritis Tbc exsud.	-	-	-	2	-
gesamt:	24	26	15	17	20

Übersichtstabelle mit Prozentwerten der behandelten und nicht behandelten Anämien

Qualitätsdiagnose	Anämie	behandelt %	unbehandelt %
1. exsud.cav.	15	46,7 %	53,3 %
2. exsud.infiltrativ	1	-	100 %
3. exsud.prod.	4	50,0 %	50,0 %
4. exsud.prod.cav.	3	66,7 %	33,3 %
5. prod.	9	66,7 %	33,3 %
6. prod.cav.	5	20,0 %	80,0 %
7. prod.cirrh.	16	31,2 %	68,8 %
8. prod.cirrh.cav.	3	-	100 %
9. reakt.cav.	1	-	100 %
10. reakt.prod.	7	57,1 %	42,9 %
11. reakt.prod.cav.	11	75,0 %	25,0 %
12. reakt.prod.cirrh.	6	66,7 %	33,3 %
13. reakt.prod.cirrh.cav.	13	30,8 %	69,2 %
14. cirrh.	1	-	100 %
15. reakt.cirrh.	1	100 %	-
16. Miliartbc	3	66,7 %	33,3 %
17. disseminierte Tbc	1	100 %	-
18. Pleuritis Tbc exsud.	2	-	100 %
gesamt:	102		

Aus der tabellarischen Zusammenfassung über behandelte und unbehandelte Anämien läßt sich entnehmen, daß von den 102 aufgetretenen Anämien bei den verschiedenen Qualitätsdiagnosen der Tbc 48 behandelt wurden (47,05 %), wogegen 54 ohne spezielle Anämietherapie blieben. Rund jeder zweite Fall einer Anämie wurde somit therapiert. Es fällt jedoch auf, daß von den 19 Qualitätsdiagnosen, bei denen eine Anämisierung vorlag, fünf Formen ohne jegliche Anämiebehandlung blieben.

Bei unterschiedlichen Qualitätsdiagnosen der Tbc mit Anamie fand in zumindest 50 % der Fälle eine spezielle Therapie statt.

Bei den 48 behandelten Fällen wurden folgende Medikamente verabreicht:

1)	Kendural C	in 45,8 % aller Fälle
2)	Eryfer	in 20,8 % aller Fälle
3)	Kobalt-Ferrlecit	in 8,3 % aller Fälle
4)	Ferrlecit	in 8,3 % aller Fälle
5)	Ferrosanol	in 8,3 % aller Fälle
6)	Ferrofolsan	in 6,2 % aller Fälle
7)	Ferro 66	in 2,08 % aller Fälle

Die Frage nach dem Präparat mit dem besten Behandlungserfolg läßt sich natürlich nicht beantworten, da keine zur objektiven Betrachtung notwendigen Maßstäbe gegeben waren. Eine Verbesserung der Hb-Werte trat jedoch in 99 % der behandelten Fälle ein, unabhängig von dem verabreichten Präparat und der Verlaufsform der Tuberkulose. Die Therapiedauer belief sich im Durchschnitt auf 35 Tage mit einer im Mittel oral verabreichten Dosis von 3 x 1 Tablette per die.

Eine Zusammenfassung der behandelten und gebesserten Anamien ist auf den folgenden Seiten noch einmal zusammenhangend dargestellt, und zwar getrennt nach den einzelnen Qualitatsdiagnosen der Tbc. In der Aufstellung finden sich zusatzlich noch die Anämietherapie, deren Dauer und Hb-Zuwachs sowie die Werte über den Serumeisenspiegel wieder. Es ist verständlich, daß der Fe-Serum-Gehalt nur eine bedingte Aussagekraft besitzt, da seine Bestimmung nicht in Zeiteinheit mit der des Hb-Wertes durchgeführt wurde. Als eine Orientierungshilfe konnen diese Messungen jedoch herangezogen werden.

Aufzeichnung der Tuberculosefälle mit einer Anämie, die therapiert wurden und eine Besserung erfuhren.

Kr. Blatt	Alter Geschl.	Anämie-Th.	Tage	Hb g% Anf.	Eisen g/100ml Anf.	Hb g% Entl.	Eisen g/100ml Entl.	zu-wachs Hb g%
exsud.cav.								
45	M 59	Ferrlecit	7	7,0	--	11,9	--	4,9
113	M 69	Kendural C	35	12,5	--	13,1	--	0,6
161	M 26	Kendural C	17	11,4	60	13,6	--	2,2
36	W 20	Kendural C	60	12,2	--	12,5	81	0,3
9	M 34	Ko.Ferrlecit	7	10,2	27	15,7	--	5,5
192	W 17	Eryfer	17	11,4	49	13,6	98	2,2
352	W 84	Eryfer	10	9,6	--	12,6	--	3,0
reakt.cirrh.								
186	M 72	Kendural C	48	11,8	36	14,8	81	3,0
exsud.prod.								
123	M 34	Kendural C	61	11,6	82	13,8	--	2,2
211	M 53	Eryfer+Ferrle.	10	7,5	79	++	++	++
exsud.prod.cav.								
9	M 60	Kendural C	9	11,0	32	12,5	--	1,5
137	W 16	Eryfer	30	9,7	28	13,5	147	3,8
prod.								
245	M 63	Kendural C	12	9,9	23	12,0	--	2,1

Kr. Blatt	Alter Geschl.	Anämie-Th.	Tage	Hb g% Anf.	Eisen g/100ml Anf.	Hb g% Entl.	Eisen g/100ml Entl.	zu-wachs Hb g%
47	W 20	Kendural C	44	11,4	156	12,5	169	1,1
219	M 72	Kendural C	43	11,8	62	16,3	103	4,5
75	M 43	Kendural C	79	12,2	25	13,8	100	1,6
101	M 74	Blutkons.	4	7,2	--	7,5	--	0,3
376	M 57	Ferrosanol	9	10,4	--	11,4	--	1,0
prod.cav.								
39	M 43	Ferrlecit	17	11,5	29	11,0	69	-0,5
prod.cirrh.								
39	M 62	Kendural C	64	12,9	29	13,9	72	1,0
66	M 44	Kendural C	47	11,7	31	12,5	111	0,8
301	M 67	Kendural C	15	12,0	41	12,5	45	0,5
168	M 47	Ferrosanol	23	11,4	28	12,9	--	1,5
reakt.prod.								
130	M 33	Kendural C	19	11,0	39	12,5	--	1,5
49	M 70	Kendural C	23	10,3	33	11,2	--	0,7
3	M 27	Eryfer	5	12,6	--	14,0	162	1,4
251	W 72	Eryfer/Ferros.	14	11,6	42	13,1	--	1,5
reakt.prod.cav.								
123	M 46	Kendural C	9	12,9	25	13,1	--	0,2
126	M 36	Kendural C	15	13,4	118	14,7	84	1,3

Kr. Blatt	Alter Geschl.	Anämie-Th.	Tage	Hb g% Anf.	Eisen g/100ml Anf.	Hb g% Entl.	Eisen g/100ml Entl.	zu-wachs Hb g%
225	M 62	Eryfer	21	10,2	47	11,2	109	1,0
4	M 59	Kendural C	56	11,3	69	13,8	74	2,5
128	W 50	Ferrosolfan	28	10,0	24	13,9	--	3,9
132	M 21	Kendural C	10	11,4	52	12,6	--	1,2
173	M 37	Kendural C	82	9,9	24	12,2	37	2,3
171	W 63	Kendural C	71	11,8	--	13,0	--	1,2
235	W 76	Eryfer	82	6,3	64	8,8	--	2,5
301	M 20	Ko.Ferrlecit	73	11,8	33	12,4	84	0,6
338	M 33	Kendural C	17	12,2	28	13,8	59	1,6
reakt.prod.cirrh.cav.								
269	M 65	Ferrofolsan	35	12,0	21	14,7	74	2,7
460	W 35	Ko.Ferrlecit	10	11,8	--	12,4	--	0,6
320	M 83	Eryfer/Ferrlecit	84	9,4	35	12,3	45	2,9
502	M 42	Eryfer	141	12,3	42	14,9	164	2,6
Miliartbc								
79	M 67	Ferro 66	46	9,6	--	14,0	--	4,4
189	W 23	Ko.Ferrlecit	62	5,4	19	9,4	46	4,0
disseminierte Tbc								
100	M 21	Ferrosanol	18	11,3	50	13,2	54	1,9

Da sich fast alle therapierten Anämien besserten, erhebt sich natürlich die Frage, ob bei den verschiedenen Qualitätsdiagnosen der Tbc unterschiedliche Behandlungserfolge in bezug auf die Anämie zu verzeichnen waren.

Den niedrigsten durchschnittlichen Hb-Konzentrationszuwachs wiesen die prod.cirrh. (7,9 %), reakt.prod.cav. (10 %) und die reakt.prod. (11 %) Form der Tbc auf. Die prod.cav. Erscheinungsformen verschlechterten sich als einzige um 4,3 % in bezug auf ihren Ausgangswert.

Ein nur mäßiger Behandlungserfolg zeichnete sich bei den prod. (16 %), disseminierten, reakt.prod., reakt.prod.cirrh.cav. Tuberkulosen mit 14%igem Hb-Anstieg ab.

Einen Anstieg um 25 % des ursprünglichen Hb-Gehaltes verzeichneten die exsud.cav., reakt.cirrh. und exsud.prod.cav. Verlaufsformen. Den besten Behandlungserfolg wies die Miliartuberkulose mit einer Hb-Steigerung um 55 % auf. In diesem Zusammenhang muß aber darauf hingewiesen werden, daß gerade bei dieser Gruppe die Hämoglobin-Ausgangswerte extrem niedrig ausfielen und trotz des enormen Hb-Anstiegs kaum normale Werte zu erzielen waren.

Es kann also festgehalten werden, daß anhand unseres Krankengutes, besonders bei Tuberkuloseformen mit reakt.prod. Beteiligung, nur geringe Hb-Verbesserung nach Behandlungsabschluß aufgewiesen werden konnte. Im Gegensatz dazu zeigten alle Qualitätsdiagnosen mit einer exsudativen Beteiligung einen erfreulichen Anstieg der Hämoglobinwerte.

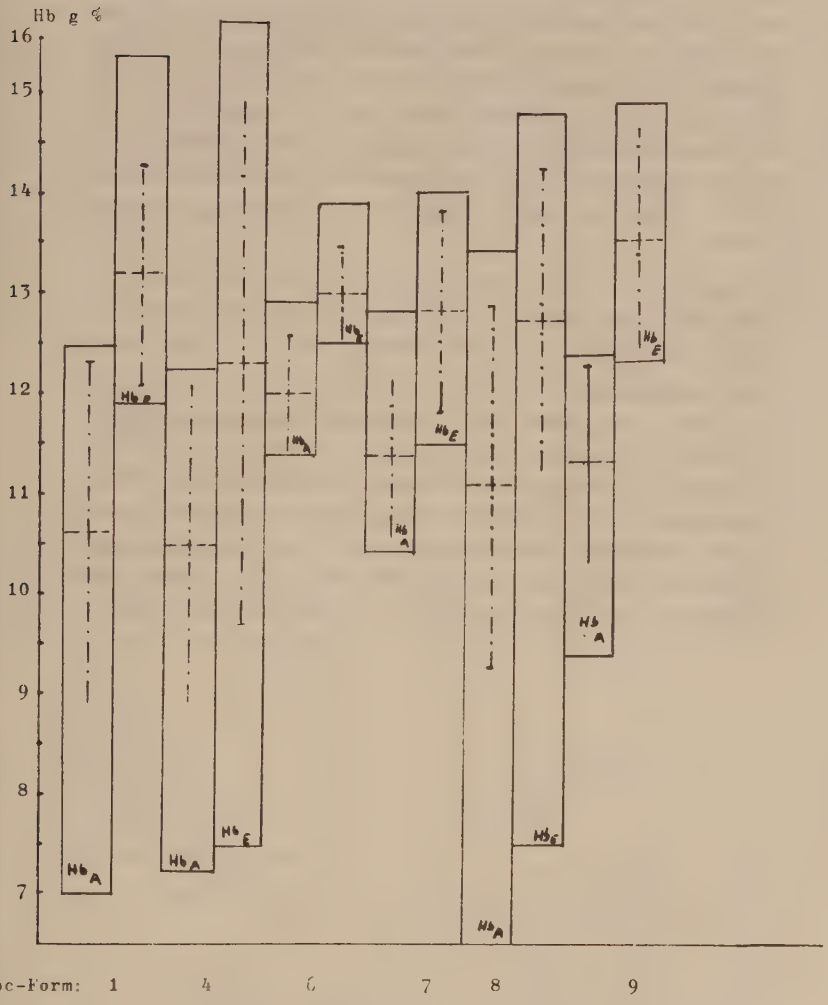
Der Behandlungszeitraum der Anämie erstreckt sich von 4 bis 141 Tagen. Am längsten wurden dabei die beiden reaktivierten Formen der prod.cirrh. und prod.cirrh.cav. Tuberkulose behandelt. Aber gerade diese Formen waren es auch, die nur einen mäßigen Behandlungserfolg zeitigten. Vermerkt werden sollte an dieser Stelle noch, daß bei allen Patienten mit spezieller Anämie-Medikation auch eine Heilung oder Besserung des Grundleidens zu verzeichnen war.

Auf den folgenden Seiten ist der Zusammenhang der arithmetisch ermittelten Hb-Anfangs- und Endwerte, deren Streuung und der Zuwachs an Hämoglobin bei den verschiedenen Tbc-Formen, deren Anämie behandelt wurde, tabellarisch und grafisch dargestellt.

Arithmetische Mittelwertbestimmung und Standardabweichung sowie der durchschnittliche Hb-Zuwachs der behandelten Anämien bei den verschiedenen Qualitätsdiagnosen der Tbc.

Qualitätsdiagnose	1 arithmet. Mittelwert Hb Anfang in g%	2 Standard Abweichung von 1	3 arithmet. Mittelwert Hb Ende in g%	4 Standard Abweichung von 3	5 Zuwachs Hb Ende gegenüber Hb Anfang in g
1. exsud.cav.	10,6	1,755	13,2	1,138	2,6
2. exsud.prod.	9,3	2,3	13,8	0	0
3. exsud.prod.cav.	10,35	0,65	13	0,5	2,65
4. prod.	10,48	1,66	12,25	2,65	1,7
5. prod.cav.	-	-	-	-	-
6. prod.cirrh.	12	0,56	12,95	0,57	0,95
7. reakt.prod.	11,37	0,84	12,7	1,01	1,27
8. reakt.prod.cav.	11,01	1,84	12,68	1,53	1,66
9. reakt.prod.cirrh.cav.	11,3	1,15	13,57	1,22	2,2
10. reakt.cirrh.	-	-	-	-	-
11. Miliartbc	7,5	2,1	11,5	2,5	4,2
12. disseminierte Tbc	-	-	-	-	-

Graphische Darstellung der Hb-Anfangs- und Endwerte sowie deren Mittelwertsbestimmung und Standardabweichung bei den Tbc-Formen mit Anämie, die behandelt wurden



Diesen 48 behandelten Anämiefällen bei Tuberkulose (47,05 %) steht eine Anzahl von 54 unbehandelten gegenüber. Das entspricht einem Prozentsatz von 52,9 % und bedeutet also, daß fast jede zweite Anämie therapeutisch erfaßt wurde. Von den unbehandelten Anämien trat in 33 % der Fälle eine Besserung ein, was einem prozentualen Anteil von 61 % entspricht. Bei 3,7 % der Patienten blieb der Hämoglobinwert konstant. Nur bei 19 Anämien trat eine Verschlechterung des Blutbildes ein (35 %). Allen gemeinsam jedoch war eine Genesung der Grundkrankheit.

Der größte Anteil von unbehandelten Anämien bezog sich auf prod.cirrh. (11 Fälle), reakt.prod.cirrh.cav. (9 Fälle) und auf die exsud.cav. (8 Fälle) Form der Tbc.

Eine Verbesserung des Blutbildes in allen Fällen konnte bei der exsud.prod., reakt.cav., reakt.prod.cirrh.cav. und bei der cirrh. Tuberkulose erreicht werden. Bei der exsud.cav. und prod.cav. Verlaufsform mit einer Anämie konnte bei 75 % der Kranken eine Besserung zu normalen Werten erzielt werden. Bei den unbehandelten Anämien trat in allen Fällen eine Verschlechterung nur bei der Miliar-Tbc auf. Einen ungünstigen Verlauf mit 67 % nahm ebenfalls die prod.cirrh.cav. Form.

Verlauf und prozentuale Aufteilung der unbehandelten Anämien bei den verschiedenen Qualitätsdiagnosen.

Qualitätsdiagnose	unbehandelt	verschlechtert		gebessert	
1. exsud.cav.	8	(2)	25 %	(6)	75 %
2. exsud.infiltrativ	1	=	=	=	=
3. exsud.prod.	2	-	-	(2)	100 %
4. exsud.prod.cav.	1	=	=	=	=
5. prod.	3	(1)	33 %	(2)	66 %
6. prod.cav.	4	(1)	25 %	(3)	75 %
7. prod.cirrh.	11	(4)	36 %	(7)	64 %
8. prod.cirrh.cav.	3	(2)	67 %	(1)	33 %
9. reakt.cav.	1	-	-	(1)	100 %
10. reakt.prod.	3	(2)	67 %	(1)	33 %
11. reakt.prod.cav.	2	-	-	(2)	100 %
12. reakt.prod.cirrh.	2	-	-	(2)	100 %
13. reakt.prod.cirrh.cav.	9	(3)	33 %	(6)	67 %
14. cirrh.	1	-	-	(1)	100 %
15. reakt.cirrh.	-	-	-	-	-
16. Miliartbc	1	(1)	100 %	-	-
17. disseminierte Tbc	-	-	-	-	-
18. Pleuritis Tbc exsud.	2	(1)	50 %	(1)	50 %
gesamt:	54				

Die Anzahl der gebesserten und verschlechterten unbehandelten Anämien ist in Klammern aufgeführt.

Gegenüberstellung und Erfolg zwischen behandelten und nicht behandelten Anämien bei den verschiedenen Qualitätsdiagnosen der Tuberkulose.

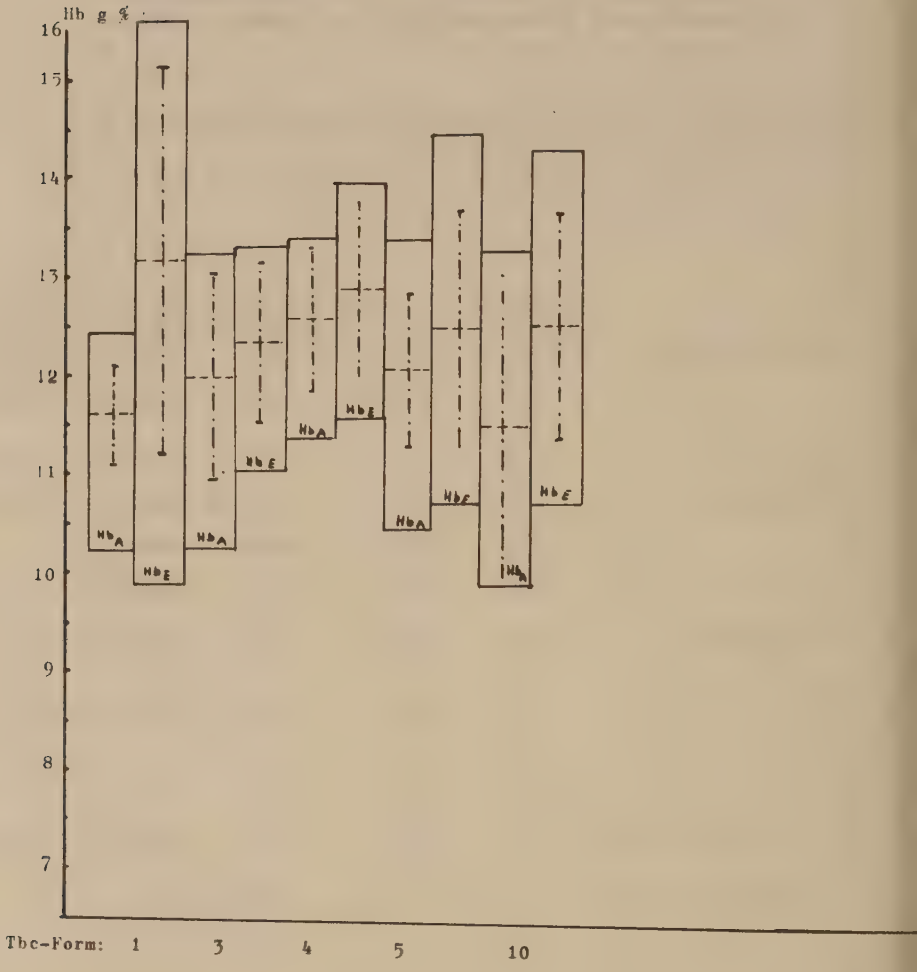
Qualitätsdiagnose	behandelt	gebessert	verschlechtert	nicht behandelt	gebessert	verschlechtert
1. exsud.cav.	7	7	---	8	6	2
2. exsud.infiltrativ	-	-	---	1	=	-
3. exsud.prod.	2	1	1	2	2	-
4. exsud.prod.cav.	2	2	---	1	1	-
5. prod.	6	6	---	3	2	1
6. prod.cav.	1	-	1	4	3	1
7. prod.cirrh.	4	4	---	11	7	4
8. prod.cirrh.cav.	-	-	---	3	1	2
9. reakt.cav.	-	-	---	1	1	-
10. reakt.prod.	4	4	---	3	1	2
11. reakt.prod.cav.	9	9	---	2	2	-
12. reakt.prod.cirrh.	4	4	---	2	2	-
13. reakt.prod.cirrh.cav.	4	4	---	9	6	3
14. cirrh.	-	-	---	1	1	-
15. reakt.cirrh.	1	1	---	-	-	-
16. Miliartbc	2	2	---	1	-	1
17. disseminierte Tbc	1	1	---	-	-	-
18. Pleuritis Tbc exsud.	-	-	---	2	1	1

Wie schon bei den behandelten Anämien bei Tuberkulosekranken wird auf den folgenden Seiten auch der Zusammenhang der arithmetisch ermittelten Hb-Anfangs- und Endwerte, deren Streuung und Zuwachs an Hb für die unbehandelten Anämien tabellarisch und grafisch dargestellt.

Arithmetische Mittelwertbestimmung und Standardabweichung sowie der durchschnittliche Hb-Zuwachs der unbehandelten Anamien bei den verschiedenen Qualitätsdiagnosen der Tbc.

Qualitätsdiagnose	1 arithmet. Mittelwert Hb Anfang in g%	2 Standard Abweichung von 1	3 arithmet. Mittelwert Hb Ende in g%	4 Standard Abweichung von 3	5 Zuwachs Hb Ende gegenüber Hb Anfang in g
1. exsud.cav.	11,66	0,655	13,21	2,249	1,55
2. exsud.prod.	11,4	0,4	13,45	0,55	2,05
3. prod.	11,93	1,21	12,23	0,865	0,3
4. prod.cav.	12,62	0,74	12,8	0,935	0,18
5. prod.cirrh.	12,12	0,882	12,66	1,221	0,53
6. prod.cav.cirrh.	10,46	1,532	10,9	2,55	0,44
7. reakt.prod.	12,43	0,339	11,8	0,28	-0,63
8. reakt.prod.cav.	12,9	0	13,55	0,05	0,65
9. reakt.prod.cirrh.	11,05	0,75	13,05	0,15	2,06
10. reakt.prod.cirrh.cav.	11,6	1,141	12,44	1,130	0,84
11. Pleuritis Tbc exsud.	10,7	0,3	12,1	1,7	1,4

Graphische Darstellung der Hb-Anfangs- und Endwerte sowie deren Mittelwertsbestimmung und Standardabweichung bei den Tbc-Formen mit Anämie, die unbehandelt blieben



Vergleicht man nun die arithmetischen Mittelwerte, deren Streuung und den Hb-Zuwachs bei den behandelten und unbehandelten Anämien in den einzelnen Tbc-Gruppen miteinander, so wird deutlich, daß die unbehandelten Fälle mit Ausnahme der reakt.prod. Tbc zwar ebenfalls einen Hämoglobinanstieg zu verzeichnen haben, dieser aber bedeutend niedriger ausfällt. Der Unterschied wird noch deutlicher, wenn man die Hb-Zuwachsraten zwischen behandelten und unbehandelten Anämien in ihrer Gesamtheit miteinander vergleicht. Bei den unbehandelten Anämien ergab sich dabei ein Mittelwert von $\bar{x}_1 = 0{,}9271$, dem der von $\bar{x}_2 = 2{,}034$ bei den behandelten gegenübersteht.

Um zu überprüfen, ob sich diese Mittelwerte nur zufällig unterscheiden oder signifikante Unterschiede aufweisen, wählen wir einen geeigneten Signifikanztest, der in der Studentschen t-Verteilung besteht, da dieser den Umfang der Stichprobe berücksichtigt: Zwei Stichproben mit den Umfängen n_1 und n_2 sollen voneinander unabhängig und normal verteilt sein. Die Nullhypothese, daß ihre Mittelwerte $\bar{x}_1$ und $\bar{x}_2$ sich mit der Irrtumswahrscheinlichkeit α nur zufällig unterscheiden, ist anzunehmen für die Testgröße:

$$t = \frac{\bar{x}_1 - \bar{x}_2}{\sigma_d} \sqrt{\frac{n_1 \, n_2}{n_1 + n_2}} \qquad \text{mit}$$

$$\sigma_d^2 = \frac{\sigma_1^2 \, (n_1 - 1) + \sigma_2^2 \, (n_2 - 1)}{n_1 + n_2 - 2} \, ,$$

wenn der berechnete Wert t_b kleiner als der Tafelwert t_T für α und dem Freiheitsgrad $f = n_1 + n_2 - 2$ ist.

In unseren Stichproben ermittelten wir die Werte

$\bar{x}_1$	= 0,9271	$\bar{x}_2$	= 2,034
σ_1^2	= 1,5584	σ_2^2	= 1,7837
n_1	= 48	n_2	= 44

Damit ist

$$\sigma^2 = \frac{1{,}5584 \cdot 47 + 1{,}7837 \cdot 43}{90}$$

$$= 1{,}666$$

und

$$t_b = \frac{|0{,}9271 - 2{,}034|}{1{,}291} \cdot \sqrt{\frac{48 \cdot 44}{48 + 44}}$$

$$= 6{,}305$$

Aus der Tabelle der t-Verteilung ergibt sich für eine Irrtumswahrscheinlichkeit $\alpha = 5\ \%$ und $f = 90$ Freiheitsgrade der Tafelwert $t_T = 1{,}99$. Da $t_b = 6{,}305 > 1{,}99 = t_T$ ist, muß die Nullhypothese verworfen werden, das heißt, daß zwischen beiden Mittelwerten signifikante Unterschiede bestehen.

Die errechneten unterschiedlichen Hb-Mittelwerte zwischen behandelten und unbehandelten Anamien bei den verschiedenen Qualitätsdiagnosen der Tbc unterscheiden sich also nicht nur zufällig, sondern können im statistischen Sinne als abgesichert gelten.

Für unser vorliegendes Krankengut bedeutet das, daß offensichtlich eine spezielle Anamie-Therapie größere Erfolge zeitigt und somit grundsätzlich angebracht erscheint.

Zur Durchführung dieses Signifikanztestes war vorausgesetzt worden, daß beide Stichproben normal verteilt seien.

Dies wurde mit Hilfe des χ^2-Tests überprüft, indem die Zuwachswerte der unbehandelten Fälle in acht, die der behandelten in sechs Klassen eingeteilt wurden.

Nach Ermittlung der theoretischen Häufigkeit $n \cdot p_i$ ergab sich unter Ansatz der Pearsonschen Stichprobenfunktion:

$$\chi^2 = \sum_{i=1}^{r} \frac{(x_i - n \cdot p_i)^2}{n \cdot p_i}$$

für die unbehandelten Fälle: $\chi_b^2 = 7{,}048$

für die behandelten Fälle: $\chi_b^2 = 1{,}268$

Da der Tabellenwert für eine angenommene Sicherheitswahrscheinlichkeit α = 5 % und

5 Freiheitsgrade χ^2_T = 11,07 > 7,048

bzw. 3 Freiheitsgrade χ^2_T = 7,82 > 1,268

ist, kann die zugrunde gelegte Nullhypothese, daß beide Stichproben normal verteilt sind, nicht verworfen werden, womit die Voraussetzungen für den o.a. Test nach der Studentschen t-Verteilung erfüllt sind.

Dieser Test wurde anschließend ebenfalls in den einzelnen Tbc-Gruppen mit einer Anämie sowohl bei den behandelten als auch unbehandelten Anämien durchgeführt, und zwar in den Gruppen, die in beiden Fällen eine ausreichend große Besetzung vorwiesen.

1) exsud.cav. Form der Tbc

unbehandelt: $\bar{x}_1$ = 1,528 σ_1^2 = 4,132 n_1 = 8

σ_1^2 = 3,1369

behandelt: $\bar{x}_2$ = 2,67 σ_2^2 = 1,976 n_2 = 7

$\sigma_{\lambda 2}^2$ = 1,771

t_b = 3,49 t_T = 2,16

2) reakt.prod.cav. Form der Tbc

unbehandelt: $\bar{x}_1$ = 0,9 σ_1^2 = 1,765 n_1 = 5

σ_1^2 = 1,2961

behandelt: $\bar{x}_2$ = 1,6636 σ_2^2 = 1,1085 n_2 = 11

$\sigma_{\lambda 2}^2$ = 1,13[illegible]

t_b = 1,24358 t_T = 2,16

Hier kann die Nullhypothese, daß die Abweichung der unterschiedlichen Mittelwerte zufällig ist, nicht verworfen werden.

3) **reakt.prod.cirrh.cav. Form der Tbc**

unbehandelt:	$\bar{x}_1$	=	0,8875	σ_1^2	=	3,03	n_1 = 8
	σ_1^2	=	2,4556				
behandelt:	$\bar{x}_2$	=	2,2	σ_2^2	=	1,153	n_2 = 4
	$\sigma_{d\,2}^2$	=	1,567				
	t_b	=	2,668	t_T	=	2,23	

Ein weiterer Fragenkomplex, der sich aufdrängt, ist: ob vielleicht in unserem Krankengut eine Korrelation zwischen Schweregrad der Anämie und einer bestimmten Tbc-Form besteht und bei welchen Tuberkulosen gehäuft eine Anämie auftrat.

Der letzte Teil der Frage läßt sich anhand der erstellten Tabellen erläutern.

Die disseminierte Form der Tuberkulose wies in allen Fällen eine Anämie auf. Bei der exsud.prod.- und exsud.prod.cav.-Verlaufsform waren es 66 bzw. 60 % aller Fälle. Eine über dem Durchschnitt liegende Anzahl zeigte sich ebenfalls bei der prod.cirrh.- und reakt.exsud.-Form. Die niedrigsten prozentualen Anteile an Anämiefällen fanden sich bei der reakt. prod.cirrh., exsud.infiltrativen und exsud.cirrh. Tuberkulose.

Zur Beantwortung des ersten Teiles der Frage, ob eine Korrelation zwischen Schweregrad der Anämie und einer bestimmten Tbc-Form in unserem Krankengut besteht, wurde eine arithmetische Mittelwertbestimmung des Hämoglobins und deren Standardabweichung, nach Geschlechtern getrennt, bei den verschiedenen Qualitätsdiagnosen der Tbc mit einer Anämie durchgeführt. Zur exakteren Beurteilung dieser Frage wäre es natürlich wünschenswert gewesen, wenn die Werte über Reticulozytenzahlen und Serum-Eisenwerte in die Betrachtung hätten mit einbezogen werden können.

Die so ermittelten Werte liegen bei den Männern zwischen $\overline{Hb}$ 9,5 g% mit einer Standardabweichung von $\pm$ 2,0584 bei der exsud.prod.- und $\overline{Hb}$ = 12,4 g% mit einer Streuung von $\pm$ 0,902 bei der prod.cav.-Form. Bei den Frauen fand sich der niedrigste Wert bei der Miliartbc mit einem $\overline{Hb}$ von 8,9 g% und einer Streuung von $\pm$ 3,5 und der höchste Wert mit $\overline{Hb}$ von 12,0 g% und einer Standardabweichung von $\pm$ 0,29 bei der reakt.prod.-Form der Tuberkulose. Wie aus vorher aufgeführten Tabellen ersichtlich ist, schwankt die Anzahl der beurteilten Anämiefälle, aus denen die Hb-Mittelwerte und die Streuung errechnet wurden, sehr stark. Sie reichen von 16 Fällen bei der prod.cirrh. bis zu einem Fall bei der reakt.cirrh. Tbc. Das gleiche Problem betrifft auch die Hämoglobinwerte selbst.

Prozentuale Aufteilung der einzelnen Qualitätsdiagnosen auf das gesamte Krankengut sowie quantitativer und prozentualer Anteil der Anämiefälle.

	Qualitätsdiagnose	Anzahl	% von 393 Tbc-Kranken	Anämie-Pat.	% von 102 Anämie-Kranken
1.	exsud.cav.	44	11,19	15	14,7
2.	exsud.infiltrativ	7	1,78	1	0,98
3.	exsud.prod.	6	1,5	4	3,92
4.	exsud.prod.cav.	5	1,2	3	2,94
5.	in prod. Umwandlung	8	2,03	-	-
6.	prod.	36	9,16	9	8,82
7.	prod.cav.	13	3,30	5	4,9
8.	prod.cirrh.	39	9,92	16	15,6
9.	prod.cirrh.cav.	11	2,76	3	2,94
10.	reakt.cav.	22	5,52	1	0,98
11.	reakt.prod.	22	5,52	7	6,86
12.	reakt.prod.cav.	46	11,70	11	10,78
13.	reakt.prod.cirrh.	46	11,55	6	5,88
14.	reakt.prod.cirrh.cav.	36	9,16	13	12,74
15.	cirrh.	6	1,5	1	0,98
16.	reakt.cirrh.	6	1,5	1	0,98
17.	Miliartbc	7	1,78	3	2,94
18.	disseminierte Tbc	1	0,25	1	0,98
19.	Pleuritis Tbc exsud.	15	3,76	2	1,96
20.	gemischtförmige Tbc	4	1,0	-	-
21.	chron. Tbc	3	0,75	-	-
22.	Lymphknoten Tbc	8	2,01	-	-
23.	hämatogene Tbc	1	0,25	-	-
24.	exacerbierte anergische	1	0,25	-	-
	gesamt:	393		102	

Tabellarische Zusammenstellung der arithmetischen Hämoglobin-Mittelwerte und deren Streuung, nach Geschlechtern getrennt, bei den Tbc-Qualitätsdiagnosen mit einer Anämie

Männer	1	2	Frauen	1	2
Tbc-Gruppe	$\overline{Hb}$-Mittelwert	Standard-abweichung von 1	Tbc-Gruppe	$\overline{Hb}$-Mittelwert	Standard-abweichung von 1
exsud.prod.	9,5	2,058	Miliartbc	8,9	3,5
prod.	10,8	2,128	reakt.prod.cirrh.	9,5	2,75
exsud.cav.	11,1	1,852	prod.cirrh.cav.	9,5	0,65
reakt.prod.cirrh.cav.	11,5	1,3	reakt.prod.cav.	10,5	0,5
reakt.prod.cirrh.	11,52	0,7	Pleuritis Tbc	10,7	0,3
reakt.prod.	11,7	1,25	prod.	11,3	0,817
reakt.prod.cav.	11,8	1,14	exsud.prod.	11,4	0,4
exsud.prod.cav.	11,85	0,85	prod.cirrh.	11,5	0,385
prod.cirrh.	12,21	0,894	reakt.prod.cirrh.cav.	11,55	0,50
prod.cav.	12,4	0,902	reakt.prod.	12,0	0,24

Abschließend sollen nun alle die Tuberkulosefälle mit einer Anämie ausführlicher dargestellt werden, deren Hb-Werte bei den verschiedenen Qualitätsdiagnosen niedriger als die einfache Standardabweichung (σ) waren, also unterhalb von $\overline{Hb} - 1\sigma$.

Manner

Aus der Gruppe der produktiven Verlaufsformen

$\overline{Hb} = 10,8$ g% ($\sigma = 2,1$)

$\overline{Hb} - 1\sigma = 8,7$ g%

Hb-Wert: 7,2

Bei dem 74jährigen Heinrich K. lag eine produktive Tuberkulose beider Oberlappen vor. Außerdem wurde eine Panmyelohthise sowie

ein Leberparenchymschaden festgestellt. Die BSG betrug 50/120, das weiße Blutbild zeigte 7100 Leukos mit 8 % stabkernigen. Neben der Chemotherapie wurden zusätzlich Blutkonserven, anabole Steroide und das Antibiotikum Totocylin verabreicht.

Aus der Gruppe der produktiv-cavernösen Verlaufsformen

$\overline{Hb}$ = 12,4 g% (σ = 0,9)

$\overline{Hb}$ - 1 σ = 11,5 g%

Hb-Wert: 11,4 g%

Der 55jährige Max S. wurde am 20.4.1973 in die Bonner Universitätsklinik mit der Diagnose einer produktiven-kleincavernösen Lungentuberkulose des rechten Oberlappens eingeliefert. Nebendiagnosen waren eine Herzinsuffizienz bei bestehender Hypertonie. Die BSG betrug 8/16, der Serumeisenspiegel lag bei 50 γ . Das Blutbild wies 3,8 Mill. Erys und 7900 Leukos auf. Herr S. verstarb am 11.5.73 an den Folgen seiner Herzinsuffizienz.

Aus der Gruppe der produktiv-cirrhotischen Verlaufsformen

$\overline{Hb}$ = 12,21 g% (σ = 0,8)

$\overline{Hb}$ - 1 σ = 11,4 g%

Hb-Wert: 10,5 g%

Herr Willi D. litt neben einer alten produktiv-cirrhotischen Oberlappen-Tbc an einem soliden Narben-Ca im rechten Oberlappen. Zusätzlich mußte ein Diabetes mellitus behandelt werden. Die BSG betrug 91/113, im weißen Blutbild zeigten sich 6900 Leukos mit 10 % stabkernigen. Der Serumeisenwert lag bei 88 .

Hb-Wert: 11,3 g%

Bei dem 65jährigen Karl S. handelte es sich um eine beidseitige produktiv-cirrhotische Tbc der beiden Oberlappen. Die BSG betrug 24/50, und das weiße Blutbild wies 3100 Leukos auf. Der erniedrigte Serumeisenspiegel belief sich auf 47 .

Aus der Gruppe der reaktiviert-produktiv-cavernösen Verlaufsformen

$\overline{Hb}$ = 11,8 g% (= 1,19)

$\overline{Hb}$ - 1 = 10,6 g%

Hb-Wert: 10,2 g%

Bei dem 62jährigen Patienten lag eine beidseitige reaktivierte eingeschmolzene, vorwiegend produktive, beidseitige Oberlappentuberkulose mit Cavernenbildung vor. Außerdem imponierte ein Zustand nach Billroth II. Der Serumeisenspiegel war mit 42 deutlich erniedrigt. Das weiße Blutbild wies 9000 Leukos mit 9,5 % stabkernigen auf.

Aus der Gruppe der reaktiviert-produktiv-cirrhotischen Verlaufsformen

$\overline{Hb}$ = 11,52 g% (= 0,7)

$\overline{Hb}$ - 1 = 10,8 g%

Hb-Wert: 10,3 %

Der 36jährige Patient Güle H. litt an einer reaktiviert-produktiv-cirrhotischen Lungentuberkulose des rechten Oberlappens. Die BSG lag bei 38/80. Von den 6000 Leukozyten waren 12,5 % stabkernig. Der Serumeisenspiegel gilt mit 80 % als erniedrigt. Zusätzlich fand sich ein Lungenemphysem. Die Körpertemperatur war mit 38,9° C erhöht.

Aus der Gruppe der reaktiviert-produktiv-cirrhotisch-cavernösen Verlaufsformen

$\overline{Hb}$ = 11,5 g% (= 1,3)

$\overline{Hb}$ - 1 = 10,2 g%

Hb-Wert: 9,9 g%

Bei diesem Patienten handelte es sich um eine beidseitige reaktivierte, links vorwiegend produktiv-cirrhotische mit großen Cavernen versehene Verlaufsform. Zusätzlich litt der Patient an einem Prostata-Adenom. Die BSG betrug 85/113. Es fanden sich bei den Werten des weißen Blutbildes 6900 Leukos mit 8 % stabkernigen.

Hb-Wert: 9,4 g%

Der 83jährige Bruno G. litt an einer reaktivierten beidseitig produktiv-cirrhotischen Lungentuberkulose beider Oberlappen mit Cavernenbildung. Die BSG betrug 40/67. Im weißen Blutbild fanden sich 3900 Leukos mit 11 % stabkernigen. Der Serumeisenspiegel war mit 35 γ stark vermindert. Wie aus dem weiteren Befund hervorging, litt der Patient an einer Herzinsuffizienz und befand sich in einem schlechten Allgemein- und Ernährungszustand.

Frauen

Aus der Gruppe der produktiven Verlaufsformen

$\overline{Hb}$ = 11,3 g% (σ = 0,81)

$\overline{Hb}$ - 1 σ = 10,49 g%

Hb-Wert: 10,3 g%

Bei Frau Josefa B. wurde eine produktive Tuberkulose des rechten Oberlappens diagnostiziert. Außerdem lag ein Mamma-Ca vor. Die BSG betrug 32/58. Im weißen Blutbild fanden sich 2400 Leukos. Der Serumeisenspiegel lag bei 94 γ %.

Aus der Gruppe der reaktivierten-produktiven-cirrhotisch-cavernösen Verlaufsformen

$\overline{Hb}$ = 11,53 g% (σ = 0,5)

$\overline{Hb}$ - 1 σ = 11,05 g%

Hb-Wert: 10,7 g%

Frau Beate W. erkrankte an einer reaktivierten-produktiv-cirrhotisch-cavernösen Lungentuberkulose der beiden Oberlappen. Außerdem bestand der Verdacht einer Nieren-Tbc. Die BSG betrug 70/120. Im weißen Blutbild fanden sich 9100 Leukos. Die Serumeisenwerte waren stark herabgesetzt und betrugen 46 %. Es wurde eine hypochrome Eisenmangelanämie diagnostiziert.

Zusammenfassender Kommentar.

Über die dargelegten Tbc-Fälle, die eine Anämie mit einem Hämoglobingehalt unterhalb der Standardabweichung aufwiesen, war auffallend, daß bei den einzelnen Qualitätsdiagnosen eine hohe Aktivität der Tuberkulose bestand. Außerdem imponierten in den meisten Fällen noch zusätzliche, den Allgemeinzustand erheblich in Mitleidenschaft ziehende Krankheitsprozesse.

VI. Diskussion der Ergebnisse

Es sei eingangs darauf verwiesen, daß die anhand des Krankengutes erarbeiteten Ergebnisse und Schlußfolgerungen keinen Anspruch auf Allgemeingültigkeit erheben, sondern in ihrer Aussagekraft nur innerhalb des Patientengutes bewertet werden können.

Es wurde bei den zwischen 1971-75 an der Bonner Universitätsklinik behandelten 393 Tuberkulosekranken in 102 Fällen eine Anämie mit unterschiedlicher Ausprägung nachgewiesen, was einer Häufigkeit von ca. 26 % entspricht.

Zur Beurteilung der Anämieverläufe bei den verschiedenen Qualitätsdiagnosen der Tbc konnte jeweils nur der niedrigste Hb-Wert bei Einlieferung und der bei Abschluß der Anämiebehandlung bzw. Entlassung ermittelte Wert herangezogen werden. Die unter diesem Gesichtspunkt ebenfalls interessanten Reticulocyten- und Serumeisenwerte fanden dabei nur bedingt Berücksichtigung, da - wenn diesbezügliche Messungen durchgeführt wurden - sie zu anderen Zeitpunkten stattfanden als die der Hämoglobinbestimmung.

Aus diesem Zusammenhang stellte sich nun die Frage, ob zwischen den behandelten und unbehandelten Anämien Unterschiede im Hämoglobinzuwachs bei den verschiedenen Qualitätsdiagnosen der Tbc zu verzeichnen waren. Darum wurde in beiden Gruppen für die einzelnen Tbc-Formen sowohl der arithmetische Hb-Anfangs- und Endwert mit entsprechender Streuung als auch die durchschnittliche Hb-Zuwachsrate ermittelt. Im Vergleich dieser Werte wurde deutlich, daß zwar die unbehandelten Fälle ebenfalls einen Hb-Anstieg zu verzeichnen hatten, dieser aber bedeutend niedriger ausfiel. Um überprüfen zu können, ob sich die ermittelten Werte nur zufällig unterscheiden oder signifikante Unterschiede aufweisen, wurde die Studentsche t-Verteilung angewandt. Die statistische Auswertung zeigte, daß zwischen den Mittelwerten signifikante Unterschiede bestehen und somit eine spezielle Anämie-Therapie in unserem Krankengut sinnvoll erscheint.

Von weiterem Interesse schien die Frage, ob eine bestimmte Korrelation zwischen dem Schweregrad der Anämie und einer bestimm-

ten Tbc-Form besteht und bei welchen Tuberkulosen gehäuft Anämien zu verzeichnen waren. Die statistische Auswertung dieses Fragenkomplexes ergab die Schwierigkeit, daß die Anzahl der Fälle, die sich auf 19 Qualitätsdiagnosen der Tbc verteilten, bei einigen Formen sehr gering war. Aus diesem Grunde lassen die erzielten Ergebnisse nur eine begrenzte Aussage zu.

Unter Berücksichtigung dieses Umstandes läßt sich auf die Frage, bei welchen Tbc-Formen gehäuft eine Anämie auftrat, folgendes festhalten. Sowohl bei den disseminierten, miliaren und chronischen Verlaufsformen als auch bei denjenigen, die neben der Tbc noch andere Krankheitsbilder aufwiesen, zeigten sich sehr häufig schwere Anämien. Bei einer Vielzahl der reaktivierten Tuberkulosen ließ sich das ebenfalls nachweisen. Eine Ausnahme bildet dabei die reakt.prod.cirrh. Tbc. Eine Häufigkeit von über 60 % lag auch bei den Qualitätsdiagnosen mit vorwiegend exsudativ prod. Verlauf vor. Der Teilaspekt, ob eine Korrelation zwischen dem Schweregrad der Anämie und einer bestimmten Tbc vorliegt, wurde durch eine arithmetische Mittelwertbestimmung des Hämoglobins und deren Streuung zu lösen versucht. Es fanden sich zwar aufgrund der stark schwankenden Besetzungszahlen für Männer und Frauen etwas unterschiedliche Reihenfolgen, jedoch wiesen auch hier die schweren Verlaufsformen, wie z.B. die disseminierte, miliare und reaktivierte Tbc, wesentlich niedrigere Hb-Werte auf als andere Verlaufsformen. Was nun die Behandlungsdauer und Hb-Steigerungsrate betrifft, waren es ebenfalls diese Verlaufsformen, die am längsten einer speziellen Anämiebehandlung bedurften und nur langsam die Tendenz zeigten, zu normalen Hb-Durchschnittswerten zurückzukehren.

Die anhand unseres Krankengutes erzielten Ergebnisse stehen damit in Einklang mit den im Schrifttum der Jahre 1971-75 angeführten Untersuchungsergebnissen und lassen sich auch mit den von allen Autoren vertretenen Auffassungen zwanglos in Übereinstimmung bringen, daß schwere, ausgeprägte Anämien bei Tuberkulosekranken ungewöhnlich seien und vor allem in solchen Fällen vorlägen, wo es sich um langdauernde, meist chronische

Prozesse handele, die den gesamten Organismus schwer in Mitleidenschaft ziehen würden.

Was nun die Frage nach dem am erfolgreichsten angewandten Anämiepräparat in unserem Krankengut betrifft, läßt sich keine Aussage machen, da die anwendbaren Kontrollparameter zu gering waren, um objektiven statistischen Anforderungen genügen zu können. Es ließ sich aber zeigen, daß sowohl bei Anwendung einer reinen Eisensubstitution als auch bei Darreichung von Kombinationspräparaten eine Besserung des roten Blutbildes erzielt wurde. Da aber bei ca. zwei Drittel der unbehandelten Anämien ebenfalls Hämoglobinanstiege zu verzeichnen waren, läßt sich vermuten, daß nicht primär die Anämie-Therapie, sondern die erfolgreiche chemotherapeutische Behandlung der Tuberkulose auch wieder zu einer Normalisierung des roten Blutbildes führt.

Die Anämiepräparate, die anhand der Literatur von 1971-75 einen Behandlungserfolg versprachen, sind sowohl in der reinen Eisensubstitutionstherapie als auch in verschiedenen Kombinationspräparaten zu suchen. So konnten die Engländer CAMERON und HORNE bei ihren Tuberkulosekranken mit sekundären Anämien durch ein zweiwertiges Eisenpräparat in über 80 % einen deutlichen Anstieg des Hb- und Serumeisenspiegels erzielen. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangten auch GANZONI und BERGMANN, wobei letzterer jedoch darauf verwies, daß die von ihm erzielten Behandlungserfolge wohl eher darauf zurückzuführen seien, daß häufiger als erwartet ein zusätzlicher Eisenmangel vorgelegen habe, da ausgesprochene Infektanämien erfahrungsgemäß auf Eisen allein nicht ansprächen. Über gleichlautende Erfahrungen berichten auch SEIBOLD und SCHMIDT und gehen so mit HEILMEYER konform, daß es auch Mischformen zwischen Eisenmangel- und Infektanämien gibt, die auf eine reine Eisensubstitution ansprechen. Bei schweren Verlaufsformen der Tuberkulose mit ausgeprägter Infektanämie hält die Mehrzahl der Autoren jedoch eine alleinige Applikation von zweiwertigem Fe für wenig effizient und gibt in solchen Fällen Kobalt-Eisen-Kombinationspräparaten den Vorzug.

In diesem Zusammenhang führte MERKUS vergleichende Untersuchungen dahingehend durch, ob Infektanämien besser auf eine reine Fe-Substitution oder auf Kobalt-Eisen-Präparate ansprechen. Die Versuchsergebnisse wiesen einen deutlichen Erfolg zugunsten der Kombinationspräparate auf. Auch DOBROWOLSKI spricht diesen eine bessere Wirkung zu und verweist dabei auf seine Behandlungserfolge bei 30 Tuberkulosekranken mit sekundären Anämien. INTROZZI, WINTROBE, MARTI, MERKUS und WOLTERS führen die Überlegenheit solcher Kobalt-Eisen-Präparate darauf zurück, daß der Einbau von Fe in das Hämoglobinmolekül durch Kobalt katalysiert und die Überlebenszeit der Erys verlängert würde. Außerdem könne das durch den Infekt im R.H.S. fixierte Fe unter dem Einfluß von Kobalt schneller mobilisiert und für die Hb-Synthese zur Verfügung gestellt werden.

Andere Autoren messen zwar dieser Therapiemöglichkeit ebenfalls eine gewisse unterstützende Bedeutung in der Behandlung von sekundären Anämien bei Tuberkulosekranken bei, verwehren sich jedoch gegen eine Überbewertung solcher Medikamente und verweisen darauf, daß nur die erfolgreiche Behandlung des Grundleidens letztlich die einwirkende Noxe auf das rote Blutbild beseitigen könne.

VII. Zusammenfassung

Die Einführung beginnt mit der Aufgabenstellung der Arbeit, an die sich eine allgemeine Definition des Begriffes "Anämie" anschließt. Dann werden die zur Beurteilung des roten Blutbildes notwendigen Kriterien und Untersuchungsmethoden dargelegt und im besonderen auf die heutigen Erkenntnisse des Eisenstoffwechsels und der Erythropoese hingewiesen, da sie einen wichtigen Teilaspekt im Zustandekommen von Anämien bei Tuberkulosekranken darstellen. Unter diesen Gesichtspunkten ergab sich dann auch eine Einteilung der Anämien nach Oberbegriffen, an die sich die Besprechung über die Ätiologie und Pathogenese anhand der in der Literatur dazu vertretenen Auffassungen hält.

Grundsätzlich wiesen alle Autoren übereinstimmend darauf hin, daß schwere Infektanämien selten im Zusammenhang mit der Tbc anzutreffen seien und sie nur in solchen Fällen vorlägen, bei denen es sich um ausgeprägte meist chronische Prozesse handele, die den Allgemeinzustand schwer in Mitleidenschaft zögen. Die Entstehungsursache der Anämie sehen HEILMEYER, MERKUS, INTROZZI und WOLTERS in einer erhöhten Fixation des Eisens in den Zellen des R.H.S. GOLDECK glaubt, daß diese hauptsächlich in einer Erniedrigung der Serumeisenbindungsfähigkeit des Transferrins zu suchen wäre. Als Ursache für die Gleichgewichtsstörung zwischen Fe-Abgabe aus dem R.H.S. und Abwanderung in das erythropoetische Gewebe machten BORCHERS und Mitarbeiter das Fehlen von Zöruloplasmin verantwortlich. HEILMEYER und WOLTERS weisen dem Eisen-Kupfer-Antagonismus einen prognostischen Wert sowohl in der Beurteilung der Anämie als auch in bezug auf das tuberkulöse Geschehen zu. In Hämoglobin-Synthesestörungen trotz eines ausreichenden Eisenangebotes sehen MARTI und MERKUS gelegentlich die Ursache einer Anamie Tuberkulöser begründet. Für DNA-Synthesestörungen, die zu megaloblastischen Anämien führten, machten CAMERON und HORNE eine durch die tuberkulösen Prozesse bedingte negative Folsäurebilanz verantwortlich. Im Zusammenhang mit der aplasti-

schen Komponente der Anämie wird auch auf Untersuchungen von BEICKERT, GRAFENFEL und SCHULZE hingewiesen, bei denen es auf Grund des tuberkulösen Einflusses zu dermaßen ausgeprägten Noxen auf das Knochenmark kam, daß neben einer Anamie auch ein vollständiges Versagen aller drei blutbildenden Systeme zu beobachten war. Diese Panmyelophtisen und Panzytophenien können nach NINGEROVÁ und BEICKERT so ausgeprägt sein, daß die ursächlich verantwortliche Tuberkulose unter dem Mantel der Blutkrankheit häufig zu spät diagnostiziert würde. So uneinheitlich die Atiologie solcher Panmyelophtisen auch ist, so kommt man nach Auffassung der Autoren um immunpathologische Grundlagen mit der Existenz antierythrozytarer Prinzipien nicht herum.

Auch von HEILMEYER, BOTTNER und anderen wird in diesem Zusammenhang auf eine hämolytische Komponente bei der Entstehung von Anämien bei Tuberkulösen hingewiesen, die durch extrakorpuskuläre Vorgänge entweder zu einer direkten oder indirekten Schädigung der Erythrozyten führe. Über hämolytische Krisen infolge von Chemotherapeutika wird in diesem Kapitel anhand der von MÜLLER-ECKHARD, MÖHRING und COBURG vorgelegten Darstellungen berichtet.

Im Kapitel über spezielle Anämietherapeutika und deren Behandlungserfolge bei Tuberkulosekranken konnten CAMERON und HORNE in 41 Fällen Erfolge mit Ferro-Sulfat erzielen. Zu ähnlichen Ergebnissen gelangt auch Bergmann mit einer Ferro-Folsan-Therapie, konnte jedoch bei schweren Infektanämien damit keine Erfolge verzeichnen. MERKUS, BORCHERS, DOBROWOLSKI und INTROZZI verweisen bei tuberkulösen Anämien auf erfolgreiche Behandlungsverläufe mit dem Kombinationspräparat Kobalt-Ferrlecit.

Innerhalb der Kasuistik erfolgt eine Darstellung und Analysierung der in den Jahren 1971-75 aufgetretenen Tuberkulosefälle mit einer Anämie, die an der Bonner Universitätsklinik behandelt wurden. Von den 393 Patienten wiesen 102 eine Anämie auf, was einem Prozentsatz von 26 % entspricht. Es wurden dabei solche Tuberkulosefälle berücksichtigt, bei denen der Hä-

moglobinwert unter 13,5 g % bei Männern und unter 12,5 g% bei Frauen lag. Es ließ sich aufzeigen, daß besonders bei den disseminierten, reaktivierten und chronischen Verlaufsformen verstärkt Anämien vorlagen. Auch die Ergebnisse aus der arithmetischen Mittelwertbestimmung und der Standardabweichung lassen erkennen, daß gerade diese ausgeprägten Tuberkuloseformen auch die niedrigsten Hämoglobinwerte aufweisen. Im Vergleich zwischen behandelten und unbehandelten Anämien ließ sich anhand der arithmetischen Mittelwerte, deren Streuung und Hb-Zuwachsraten in den verschiedenen Tbc-Gruppen erkennen, daß in unserem Krankengut eine spezielle Anämietherapie sinnvoll erscheint. Diese Aussage wurde mittels der Studentschen t-Verteilung überprüft und bestätigt.

VIII. Literaturverzeichnis

Akhtar, B. und W. Crompton — Para-aminosalicylic acid as a cause of intestinal malabsorption. Tubercle 49, 328-332, 1968

Baetger, D. — Hypochrome Eisenmangelanämie. Med. Monatsschrift: Sonderdruck, 3-9, 1968

Begemann, H. — Praktische Hämatologie. Georg Thieme Verlag, 1974

Beickert, A. und M. Schulze — Panmyelopathien bei disseminierter Tuberkulose. Zschr. inn. Med. 24, 262-268, 1969

Bergmann, G. — Eisen in der Nachbehandlung von Infekt- und Tumoranämien. Ärztliche Praxis: Sonderdruck, 1-15, 1964

Borchers, H.G. — Behandlung eisenrefraktärer Anämien. Münch.med.Wsch. Sonderdruck, 1-12, 1965

Böttner, H. und B. Schlegel — Erythrocytenzerstörende Vorgänge bei Tuberkulosekranken. Tuberkulosearzt 7, 525-533, 1953

Böttner, H. und B. Schlegel — Die Überlebensdauer übertragener Erythrocyten bei Kranken mit Tuberkulose. Beitr.Klin.Tbk. 111, 155-157, 1954

Cameron, S.J. und Horne — The effect of Tuberculosis and its treatment on Erythropoiesis and Folate activity. Tubercle 52, 38-48, 1971

Cameron, S.J. — Tuberculosis and Blood - A special relationship? Tubercle 55, 55-72, 1974

Chanarin, A. — Vitamin B_{12} intrinsic factor and immunological reactons in megaloblastic anemia. Schweiz.med.Wschr. 100, 1952-1955, 1970

Cline, J. und E. Hibbard — Hematologic manifestations of Tuberculosis. California Medicine 106, 215-221, 1967

Coburn, R.J. und J. Samson	Tuberculosis and Blood disorders. British J. Haematol: 25, 793-799, 1973
Cremer, J. und W. Scheiblinger	Erkrankungen der Milz. Handbuch der gesamten Haematologie. Urban und Schwarzenberg, 1964
Dahl, S.	Infektionsanämie bei tuberkulösen Kaninchen. Zeitschrift für Tuberkulose: 126, 81-87, 1967
Dammers, E.	Anämiebehandlung bei Tbc. Ärztl. Praxis 26: Sonderdruck, 1951
Dietzfelbinger, H. und W. Kaboth	Untersuchungen zur Bioverfügbarkeit aus Eisen II und Eisen III Salzen. Med.Klinik 72, 654-659, 1977
Dittrich, H. und E. Puffer	Über Blutveränderungen bei miliarer Tuberkulose der Milz und der Leber. Wien Z.inn.Med. 42, 333-338, 1961
Dobrowolski, L.	Neue Behandlung von Blutung und Anämie bei Tbc. Beitr.Klin.Tuberkulose, 68-73, 1960
Engelbart, K. und R. Kanther	Knochenmarksinsuffizienz bei generalisierter Tuberkulose. Münch.med.Wschr. 102, 1062-1066, 1960
Freerksen, E.	Fortschritte in der Tuberkulose-Behandlung. Dtsch.med.Wschr., 139-141, 1970
Frick, P.	Eisenstoffwechsel und Anämien. Schweiz.med.Wschr. 96, 1244-1247, 1966
Frick, P.	Erythrozyten und Hämoglobin. Klinische Pathophysiologie Thieme, 1976
Forsberg, G.M.	The effect of passage and iron on the virulence Pseudomonas aerugenosa. J.clin.Path. 25, 65-68, 1972
Gabbe, E. und B. Meinecke	Die empfindliche und präzise Bestimmung der intestinalen Eisenresorption bei Menschen durch Fe_{59} Gesamtkörperretensionsmessung. Klin.Wschr. 44, 827-832, 1966

Gabbe, E.
Heinrich, H. und
B. Bartels
Pathogenese und Diagnostik des Eisenmangels.
Sonderdruck Symposion Malta, 1972

Ganzoni, A.M. und
P. Forrer
Infekt und Eisen.
Schweiz.med.Wschr. 102, 1642-1646, 1972

Ganzoni, A.M.
Le métabolisme du fer dans les maladies neoplusiques.
Méd. et Hyg. Genève 29, 706-708, 1971

Ganzoni, A.M.
Eisenmangel: Altes und Neues kritisch beleuchtet.
Dtsch.med.Wschr., 713-719, 1976

Ganzoni, A.M.
Die Resorption von Eisen,
Schweiz.med.Wschr. 101, 1569-1575, 1971

Geill, T.
Über die kombinierte Kobalt Eisenbehandlung nephrogener Anämien.
7th International Congress of Gerontologie, Wien 1966, Sonderdruck

Gillet, P. und
I. Nameche
Anemie hemolytique par autoanticorps apparne au cours du traitement à l'acide PAS.
Acta paediat belg. 21, 133-137, 1967

Glasser, R.M. und
R. Walker
The significance of hematologic abnormalitis in patients with tuberculosis. Arch.intern.Med. 125, 691-696, 1970

Goldeck, H. und
D. Remy
Zur Pathogenese und Differentialdiagnose der Infek.- und Tumoranämie.
Med.Klin. 47, 245-248, 1952

Grafenried, B.
E. Wegmüller
R. Kappeler und
A. Bucher
Areaktive Miliartuberkulose und Panzytopenie.
Schweiz.med.Wschr. 103, 1177-1184, 1973

Greuel, H.
Beitrag zur Kobaltbehandlung der Tuberkulose.
Med.Klin. 32, 1251-1260, 1954

Hartwich, G. und
H.J. Schwabel
Untersuchungsergebnisse bei 50 Patienten mit Panmyelopathie.
Med.Klin., 761-771, 1973

Hausmann, K. und R. Kuse	Diagnostische Kriterien des prälatenten, latenten und manifesten Eisenmangels. Klin.Wschr. 44, 1164-1174, 1971
Hausmann, K.	Diagnose und Therapie des Eisenmangels. Münch.med.Wschr. 112, 1127-1129, 1970
Heilmeyer, L.	Blut und Blutkrankheiten. Handbuch der inneren Medizin Bd. 2, Springer Verlag, 1970
Heilmeyer, L. und F. Wähler	Über die Entgiftungsfunktion des Speichereisens. Klin.Wsch4. 39, 563-568, 1961
Heinrich, H. und B. Bartels	Intestinale Resorption des Nahrungs-Eisens aus dem Hämoglobin. Klin.Wschr., 309-317, 1969
Heinrich. G. und W. Muth	Untersuchungen über die Eisenstoffwechsellage bei Lungentuberkulose. Ärztl.Wschr. 9, 504-512, 1954
Introzzi, P.	Biochemie und Klinik der Wirkung von Kobalt auf eisenrefraktäre Anämien. Blut Bd. VII, 228-238, 1961
Janoff, W.	The role of iron in macrophages. J.theoret.Biol., 1968-1970, 1964
Kaltwasser, P.J. und E. Werner	Serumferritin als Kontrollparameter bei oraler Eisentherapie. Dtsch.med.Wschr. 102, 1150-1153, 1977
Keiderling, W. und H. Schmidt	Untersuchungen über Infektanämien mit Radioeisen und Radiochrom. Sonderdruck vom europäischen Hämatologenkongreß, 137-139. Springer Verlag
Kochan, J. C. Golden und A. Bucovic	Mechanism of tuberculostasis in mammalian serum. Bacteriol 100, 64-70, 1969
Kochan, J. und B. Pellis	Neutralisation of serum tuberculostasis by mycobactin. Infect-Immun. 3, 553-558, 1971
Leggat, P.O.	Rifampicin and thrombocytopenia. Lancet 2, 103-109, 1971

Markkanen, T. und Alevanto — Folic acid and Vit. B 12 in Tuberculosis. Scand.J.Haematol, 283-291, 1967

Mc Neish und Willoughby — Whole-blood folate as a screening test for codiac disease. Lancet 1, 442-449, 1969

Marti, H.R. — Infektanämien. Schweiz.Med.Wschr. 10, 377-380, 1968

Marti, H.R. — Klinisch-hämatologische Aspekte der oralen und parenteralen Eisentherapie. Therapie-Woche, 2950-2954, 1972

Marti, H.R. — Erythrocytenstoffwechsel und Anämien. Schweiz.med.Wschr. 96, 1248-1252, 1966

Merkus, M. — Erfahrungen mit einem Kobalt-Eisen Kombinationspräparat bei sek. Anämien. Therapie-Woche 21, Sonderdruck, 1971

Miescher, P. O. Gsell und B. Fust — Zur Pathogenese der Anämie bei Tbc. Schweiz.med.Wschr. 38, 917-919, 1953

Möhring, K. und H.W. Asbach — Hämolytische Krise mit akutem Nierenversagen unter Rifampicin-Behandlung. Dtsch.med.Wschr., 1458-1462, 1974

Müller, H. — Ergebnisse blutchemischer Untersuchungen bei Tbc. Zschr.inn.med., 238-243, 1955

Müller-Eckhardt — Allergische, immunhämolytische Anämie durch PAS. Dtsch.med.Wschr., 235-241, 1971

Nelius, D. und R. Stieglitz — Zur Syntropie von Miliartuberkulose und hämatologischen Erkrankungen. ärztl. Fortbildung 67, 521-527, 1970

Ningerová, A. — Blutkrankheiten und Tuberkulose. Zschr.inn.Med., 585-589, 1960

Overkamp, H. — Über die Serumeisenerniedrigung bei Infektionserkrankungen. Klin.Wschr. 31, 53-56, 1953

Proudfoot, A.T. — Cryptic disseminated tuberculosis. British J.of Hosp.Med. 6, 773-780, 1971

Pribilla	Erkrankungen der Erythrozytopoese. Handbuch innere Medizin, Springer Verlag, 125-148, 1972
Ranft, H. und Hennemann	Aktive Tuberkulose in einer Klinik. Dtsch.med.Wschr. 99, 1715-1719, 1974
Remmele, W. und Walters	Erythropoietin. Sonderdruck: Internistenkongreß Wiesbaden, 1966
Rhyner, K.	Effektive Aktivität der Erythropoiese: Gegenüberstellung von Reticulozytenzahl und ferrokinetischer Messung. Schweiz.med.Wschr. 101, 1811-1812, 1971
Roberts, P.D.	Iron and Folute metabolism in Tuberculosis. Br.Med.J., 198-202, 1966
Scholz, M.	Sepsis tuberculosa acustima und Miliartbc. Berl.klin.Wschr. 55, 1146-1149, 1968
Schulten, H.	Die Differentialdiagnose und Therapie der Anämien. Dtsch.med.Wschr. 81, 1733-1737, 1956
Schwabe, K.H.	Zur Differentialdiagnose von Blutbildveränderungen bei Tbc-Erkrankungen. Beitr.klin.Tuberk. 122, 136-151, 1966
Schwab, J. und H. Zitzmann	Orale oder intravenöse Eisentherapie. Med.Welt 24, 797-799, 1973
Seibold, M. und F. Schmid	Die Verbreitung von Eisenmangelzuständen bei der weiblichen Bevölkerung. Münch.med.Wschr. 107, 816-819, 1963
Stieglitz, R. und Werner	Zur Diagnostik der Miliartbc bei hämatologischen Erkrankungen mittels Knochenmarksbiopsie. Dtsch.Gesundh.Wes. 27, 13-16, 1972
Stötten, G.	Eisenstoffwechsel, Eisenmangel und Eisentherapie. Münch.med.Wschr. 116, 2091-2098, 1974
Strohmeyer, H.	Eisen und Kupferstoffwechsel. Klinik der Gegenwart 10, 147-168, 1974

Speck, B.	Die Tagesschwankungen des Serumeisens und der latenten Eisenbindungskapazität bei aplastischen Anämien. Schweiz.med.Wschr. 100, 303-305, 1970
Thedering, F.	Ist die Kobalt-Eisen Therapie heute noch indiziert. Med.Welt Sonderdruck, 1-12, 1967
Trautwein, H.	Blutbild, Knochenmarksbild und Bluteiweißbild bei Tuberkulose. Beitr.klin.Tbk. 114, 441-456, 1955
Trautwein, H. und H. Beyer	Beitrag zur Kobaltbehandlung von Infektanämien bei Tuberkulose. Med.Mschr. 6, 584-587, 1952
Treske, U.	Hämatologische Befunde bei Tuberkulose. Handbuch der inneren Medizin, Bd. II, Springer Verlag, 1970
Voss, P.	Eisenmangel. Med.Welt 19, 2894-2898, 1968
Wintrobe, M.	Clinical hematology. 6. Aufl., ea und Febiger, 1967
Witfield, C.	Hematologic abnormalities in Tbc patients. Arch.intern.Med. 126, 698-702, 1970

Mein besonderer Dank gilt Herrn Professor Dr. H.K. Schwabe für die freundliche Überlassung des Themas und die hilfreiche Unterstützung bei der Anfertigung dieser Arbeit.

L e b e n s l a u f

Am 17. September 1951 wurde ich als Sohn des kaufmännischen Angestellten Alfred Henneke und seiner Ehefrau, der Lehrerin Gertrud Henneke, geb. Osthoff, in Essen geboren.

Von 1958 - 1962 besuchte ich die Katholische Grundschule in Essen-Frohnhausen, von der ich nach dem 4. Schuljahr auf das Alfred-Krupp-Gymnasium überwechselte. Im Jahre 1963 verstarb mein 43jähriger Vater infolge eines Herzinfarktes.

Verbunden mit einem Ortswechsel besuchte ich von 1968 - 1972 das Staatliche Gymnasium in Bottrop, an dem ich im Jahre 1972 die Reifeprüfung ablegte. Im Sommer des gleichen Jahres begann ich eine Zahntechnikerausbildung, die im Januar 1975 mit dem erfolgreichen Ablegen der Gesellenprüfung endete.

Zum Wintersemester 1974/75 wurde mir von der ZVS an der Universität Bonn ein Studienplatz in der Fachrichtung Zahnmedizin zugeteilt. Dort legte ich im Frühjahr 1977 das Physikum ab. Im Juli des gleichen Jahres heiratete ich die Erzieherin Cornelia ter Horst.

Im Wintersemester 1979 bestand ich mein Staatsexamen mit der Gesamtnote "gut". Die Approbation wurde mir am 15. Januar 1980 verliehen.